# (19)日本国特許庁(J P)

# (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号 特開2003-277340 (P2003-277340A)

(43)公開日 平成15年10月2日(2003.10.2)

(51) Int.Cl.'	識別記号	ΡI			ź	~73~1* (多考)
C 0 7 C 233/83		C07C	233/83			4 C 0 3 4
A61K 31/198		A61K	31/198			4 C O 3 7
31/223			31/223			4 C 0 5 4
31/341			31/341			4 C 0 6 3
31/365			31/365			4 C 0 6 5
	審查請求	大蘭求 蘭	求項の数23	OL	(全247頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特質2002-81956(P2002-81956)	(71)出願	认 0000031	159		
			東レ株式	<b>式会社</b>		
(22)出顧日	平成14年3月22日(2002.3.22)	1	東京都中	中央区	日本構室町2	丁目2番1号
		(72)発明	渚石垣 月	ij		
		:	神奈川	具鎌倉	市手広1111番	地 東レ株式会
			社基礎	研究所	医薬研究所内	1
		(72)発明	猪谷口。	見可		
			神奈川	具鎌倉	市手広1111番	地 東レ株式会
	,		社基礎	研究所	医薬研究所内	İ
		(74)代理	丛 1000910	96		
			弁理士	平木	祐輔 (外	2名)
						最終頁に続く

# (54) 【発明の名称】 接着分子阻害剤及び新規アミノ酸誘導体

### (57)【要約】

【課題】 接着分子インテグリンα4を介する細胞接着を阻害する物質を見いだすことにより、単球、リンパ球、好酸球などの白血球浸潤が原因となる炎症性疾患の予防及び治療を可能とすること。

【解決手段】 例えば、下記式(16)で示されるようなアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻害剤を提供した。

# 【化1】

### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 I で表されるアミノ酸誘導体又はその 薬学的に許容される塩を有効成分として含有する接着分 子インテグリンα 4阻害剤。

### 【化1】

[式中、1及びmはそれぞれ独立に0~2の整数を表 し、Aは、-C (O) -、-S (O) 2-又は結合を表 し、Bは、メチレン基又はイミノ基を表し、R1は、水 素又はエステル残基を表し、R2は、水素又はC1~6 直鎖アルキル基を表し、R3は、1)無置換もしくは置 換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されていても よいC1~8アルキル基(置換基群Cは、ハロゲン、C 20 基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表 1~8アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフル オロメトキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0~2 個のハロゲンで置換されたフェノキシ基、又は0~2個 のハロゲンで置換されたベンジルオキシ基を表す)、 2) Cy1、3) Cy2-C1~8アルキル基、4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、又は5) - (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O) R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それぞれ、0~4の整 数を表す)、R<sup>4</sup>は、1)無置換もしくは置換基群Cの 少なくとも一種の置換基で置換されていてもよいC1~ 8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Cの少なく 30 いてもよいナフチル基、5)1~5個のR9で置換され とも一種の置換基で置換されていてもよいC2~8アル ケニル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも 一種の置換基で置換されていてもよいC 2~8アルキニ ル基、4) Cy3、5) Cy4-C1~8アルキル基、 6) Cy4-C2~8アルケニル基、7) Cy4-C2~ 8アルキニル基、8) アダマンチル基、9) ジフェニル メチル基、10)式II、又は

# 【化2】

11)式III 【化31

Щ٠

を表し、R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、1)水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 置換されているC1~8アルキル基、3) Cy5、又は 10 4) Cy5-C1~8アルキル基を表し、R7は、1) C 1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Dの少 なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3)無 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置 換されたナフチル基、4)無置換もしくは置換基群Dの 少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は 5)無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換 基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群D は、ハロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキ シ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ · す)、R8は、1)水素、2)C1~8アルコキシ基、 又は3)-NRaRb(Ra、Rbは、それぞれ独立して、 水索あるいはC1~8アルキルを表す) を表し、Cy1 は、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC3~ 8シクロアルキル基、2)1~5個のR9で置換されて いてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素 原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは 二環性へテロ環基、3)1~5個のR9で置換されてい てもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換されて ていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしく は二環性ヘテロアリール基、6)式IV 【化4】

(式中、X1及びY1は、独立して、水素又は置換基群D

を表す)7)式V

【化5】

40

(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表

10

20

し、Eは、メチン基もしくは窒素原子を表し、X2及び Y<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>の定義と同じ)8)1,2, 3, 4-テトラヒドロー $\beta-$ カルボリン基を表し、Cy<sup>2</sup>は、1)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~ 8シクロアルキル基、2)1~5個のR<sup>9</sup>(ただし、= Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1 ~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3 ~8員の単環性もしくは二環性へテロ環基、3)1~5 個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、4)1~ 5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、5)1 ~5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれた 1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む 5~8員の単環性もしくは二環性へテロアリール基を表 し、C y³は、1) 1~5個のR9で置換されていてもよ いC3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR10で置 換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の 硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環 性もしくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直 接Aとは結合しない)、3)1~5個のR9で置換され ていてもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換さ れていてもよいナフチル基、5)1~5個のR9で置換 されていてもよく、1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性へ テロアリール基、6) 式IV (式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、独立 して、水素又は置換基群Dを表す)、7)式V(式中、 n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、E は、メチン基を表し、X2及びY2は、それぞれX1、Y1 の定義と同じ)であり、Су4、Су5は、それぞれ独立 に、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC3~ 8シクロアルキル基、2)1~5個のR9で置換されて いてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素 原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは 二環性ヘテロ環基、3)1~5個のR9で置換されてい てもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換されて いてもよいナフチル基、5) 1~5個のR9で置換され ていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしく は二環性ヘテロアリール基、6) 式V(式中、n及びp は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、メチン 基を表し、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>の定義と同 40 じ)を表し、R<sup>9</sup>は、1)ハロゲン、2)トリフルオロ メチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも 一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4)無 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置 換されたC2~8アルケニル基、5)無置換もしくは置 換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2~ 8アルキニル基、6) - ORc、7) - SRc、8) シア ノ基、9)ニトロ基、10)=0、11)-SO2R<sup>4</sup>、  $12) - SO_2 NR^{e}R^{f}$ ,  $13) - C(0) R^{d}$ , 14) $-C(0)OR^{d}(15)-C(0)NR^{e}R^{f}(16)$ 

 $-NR^{\epsilon}R^{f}$ , 17)  $-NR^{\epsilon}C$  (O)  $R^{d}$ , 18) -NRSO2Rd、19)=N-OH、20)無置換もしくは 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェ ニル基、21)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも 一種の置換基で置換されたナフチル基、22)無置換も しくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換され たベンジル基、23)無置換もしくは置換基群Fの少な くとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、2 4)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、2 5)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、又は 26)式VI

4

【化6】

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキル チオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキル アシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラ ゾリル基を表す)、R<sup>10</sup>は、1)ハロゲン、2)トリフ ルオロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少な くとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、 4)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換 基で置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換もし くは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された 30 C2~8アルキニル基、6)-ORc、7)-SRc、 8)シアノ基、9)ニトロ基、10)=O、11)-C (O)  $R^d$ , 12) -C (O)  $OR^d$ , 13) -C (O)  $NR^{c}R^{f}$ , 14)  $-NR^{c}R^{f}$ , 15)  $-NR^{c}C$  (0) R<sup>d</sup>、16) - N R<sup>e</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>d</sup>、17) 無置換もしくは置 換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニ ル基、18)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一 種の置換基で置換されたナフチル基、19)無置換もし くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換された ベンジル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、2 1)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、2 2)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、2 3)式VIを表し、R<sup>c</sup>は、1)水素、2)C1~8アル キル基、3)トリフルオロメチル基、4)フェニル基、 5) ベンジル基を表し、Rd、Rc及びRfは、それぞれ 独立して、1)水素、2)C1~8アルキル基、3)C 3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル 50 -C1~8アルキル基、5) 無置換もしくは置換基群F

6

の少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、7)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又は10)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、Rsは、1)水素、2)C1~8アルキル基、3)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は4)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基

を表す。〕

【請求項2】 式 I 中、R³が、1) 1~5個のR³で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2) 1~5個のR³で置換されていてもよいフェニル基、3) 1~5個のR³で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR³で置換されていてもよいナフチル基、4) 1~5個のR³で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子 20を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5) 式 IV (式中、X¹及びY¹は、請求項1と同じ定義)、6) 式 V (式中、n、p、E、X²及びY²は、請求項1と同じ定義)、7) Cy²-C1~8アルキル基、8) -NR⁵R6、9) - (CH2) kNHC (O) R 7、10) 1~5個のR³で置換されていてもよい式VII 【化7】

(式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチン基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチン基のとき、Jはメチレン基ではない)で表され、上記において、k、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>及びCy<sup>2</sup>は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求項1記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項3】 式 I 中、R<sup>3</sup>が、1)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、3)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいナフチル基、4)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選

4)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性へテロアリール基、5)式IV(式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、請求項2と同じ定義)、6)式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>

は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>と同じ定義)、7)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 8)-CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、9)式VIII 【化8】

VIII

10 (式中、s及びtはそれぞれ独立に0~2の整数を表し、R<sup>11</sup>は、水素、C 1~8アルキル、-C (O) R<sup>d</sup>、-C (O) OR<sup>d</sup>、C (O) NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> もしくは-SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>を表す(R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>は請 求項1と同じ定義))、10)1~5個のR<sup>9</sup>で置換さ

【化9】

れていてもよい式IX

IX

(式中、u 及びv はそれぞれ独立に $0\sim2$  の整数を表す)で表され、上記において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び $R^9$  は、それぞれ請求項1 と同じ定義である、請求項2記載の接着分子インテグリン $\alpha$  4 阻害剤。

【請求項4】 式 I 中、Aが、-C(O)-又は-SO 2-であり、R4が、1)無置換もしくは置換基群Cの少 30 なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル 基、2)1~5個のR9で置換されていてもよいC3~ 8シクロアルキル基、3)1~5個のR10で置換されて いてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子 と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性あるい は二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは 結合しない)、4)1~5個のR9で置換されていても よいフェニル基、5)1~5個のR9で置換されていて もよいナフチル基、6)1~5個のR9で置換されてい てもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原 40 子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性あるいは二 環性へテロアリール基、7) C3~8シクロアルキルー C1~8アルキル基、8)1~5個のR9で置換されて いてもよいベンジル基、9)1~5個のR9で置換され ていてもよいフェネチル基、10) アダマンチル基又は 11)式IIで表され、上記において、置換基群C、R9 及びR10は、それぞれ請求項1と同じ定義である、請求 項1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグ リンα4阻害剤。

義)、6)式V(式中、n及Vpは、それぞれ独立に0 【請求項5】 式I中、Aが、-C(O)-又は-SO  $\sim 2$ の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、 $X^2$ 及VY $^2$  5O  $_2$ - $_$ であり、 $R^4$ が、 $_1$ ) $_1$  $\sim 5$ 個の $R^9$ で置換されてい

てもよいC3~8シクロアルキル基、2)無置換もしく は置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置換されたフ ェニル基、3)無置換もしくは置換基群Dの少なくとも 一種の置換基で置換されたナフチル基、4)C3~8シ クロアルキル-C1~8アルキル基、5)1~4個のR 10 (ただし、=Oを除く) で置換されていてもよい式X 【化10】

(式中、xは0~5の整数を表し、R12は、水素、C1 ~8アルキル基、-C (O) R4、-C (O) OR4、-C(O) NR®Rf、無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換 もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換さ れたベンジル基を表す(Rd、Re及びRfは、請求項1 と同じ定義))、6)1~4個のR10で置換されていて 20 もよい式XI

【化11】

(式中、yは0~5の整数を表し、R13は、水素、C1 も一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換も しくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換され たベンジル基を表す)、8)1~4個のR10で置換され ていてもよい式XII

XII

(式中、R14は、R12と同じ定義)で表され、上記にお いて、R9、R10、置換基群D及び置換基群Fは、それ ぞれ請求項1と同じ定義である、請求項4記載の接着分 子インテグリンα4阻害剤。

【請求項6】 前記式 I 中、Aが-C(O)-である請 求項1ないし5のいずれか1項に記載の接着分子インテ グリンα4阻害剤。

【請求項7】 前記式 I 中、Aが結合であり、R4が、 式III (式中、R8は請求項1と同じ定義)である請求項 50 又は11)式III

1ないし3のいずれか1項に記載の接着分子インテグリ ンα 4阻害剤。

【請求項8】 前記式 I 中、Bがイミノ基である請求項 1ないし7のいずれか1項に記載の接着分子インテグリ ンα4阻害剤。

【請求項9】 前記式 I 中、R1が水素、C 1~8アル キル基もしくはベンジル基である請求項1ないし8のい ずれか1項に記載の接着分子インテグリンα4阻害剤。 【請求項10】 式 I ' で表されるアミノ酸誘導体又は 10 その薬学的に許容される塩。

【化13】

「式中、1及びmは、それぞれ独立に0~2の整数を表 し、Aは、-C(O)-又は結合を表し、Bは、メチレ ン基又はイミノ基を表し、R1は、水素又はエステル残 基を表し、R2は、水素又はC1~6直鎖アルキル基を 表し、R3は、1)無置換もしくは置換基群Cの少なく とも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基(置 換基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキシ基、トリフ ルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シ アノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲンで置換されたフ ェノキシ基、又は0~2個のハロゲンで置換されたベン ~8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくと 30 ジルオキシ基を表す)、2)Cy1、3)Cy2-C1~ 8アルキル基、4) - (CH<sub>2</sub>) j NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、又は5) -(CH<sub>2</sub>) kNHC(O) R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それ ぞれ、0~4の整数を表す)、R4は1)無置換もしく は置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC 1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Cの少 なくとも一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル 基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の 置換基で置換されたC2~8アルキニル基、4)C  $y^6$ 、5)  $Cy^4-C1\sim8$ アルキル基、6)  $Cy^4-C$ 40 2~8アルケニル基、7) Cy4-C2~8アルキニル 基、8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、1

0)式II、

【化14】

П

【化15】

. 9

を表し、R5、R6はそれぞれ独立して、1)水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 置換されているC1~8アルキル基、3) Cy5又は 4) Cy5-C1~8アルキル基を表し、R7は、1) C 1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Dの少 なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3)無 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置 換されたナフチル基、4)無置換もしくは置換基群Dの 少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で 置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハ ロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、 トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸 20 ル基、4)1~5個のR9で置換されていてもよいナフ 基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R 8は、1)水素、2)C1~8アルコキシ基又は3)-NRaRb (Ra、Rbは、それぞれ独立して、水素あるい はC1~8アルキルを表す)を表し、Cylは、1)1 ~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3-8シクロア ルキル基、2)1~5個のR9で置換されていてもよ く、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性へ テロ環基、3)1~5個のR9で置換されていてもよい フェニル基、4) 1~5個のR9で置換されていてもよ いナフチル基、5)1~5個のR9で置換されていても よく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子も しくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性 ヘテロアリール基、6)式IV

【化16】

(式中、X1及びY1は、独立して、水素又は置換基群D を表す)、7)式V 【化17】

10 (式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表 し、Eは、メチン基もしくは窒素原子を表し、X2及び Y<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>の定義と同じ)を表し、Cy<sup>2</sup> は、1)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、2)1~5個のR9(ただし、= Oを除く)で置換されていてもよく、独立に選ばれた1 ~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3 ~8員の単環性もしくは二環性へテロ環基、3)1~5 個のR9で置換されていてもよいフェニル基、4)1~ 5個のR9で置換されていてもよいナフチル基、5)1 ~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた 1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む 5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表 し、Су4、Су5は、それぞれ独立して、1)1~5個 のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル 基、2)1~5個のR9で置換されていてもよく、独立 に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄 原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環 基、3)1~5個のR9で置換されていてもよいフェニ チル基、5)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは 硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ アリール基、6)式V(式中、n及びpは、それぞれ独 立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、X2 及びY<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>の定義と同じ)を表し、 Cy6は、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR10で置換さ れていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄 30 原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性も しくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接A とは結合しない)、3) 式IV(式中、X1及びY1は、独 立して、水素又は置換基群Dを表す)4)式V(式中、 n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、E は、メチン基を表し、X2及びY2は、それぞれX1, Y1 の定義と同じ)を表し、R9は、1)ハロゲン、2)ト リフルオロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの 少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル 基、4)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の 40 置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換 もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換さ れたC2~8アルキニル基、6)-ORc、7)-S Rc、8)シアノ基、9)ニトロ基、10)=0、1 1)  $-SO_2R^d$ , 12)  $-SO_2NR^cR^f$ , 13) -C(O)  $R^d$ , 14) -C (O)  $OR^d$ , 15) -C (O)  $NR^{c}R^{f}$ , 16)  $-NR^{c}R^{f}$ , 17)  $-NR^{c}C$  (O) R<sup>4</sup>、18) - NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、19) 無置換もしくは置 換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニ ル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一

50 種の置換基で置換されたナフチル基、21)無置換もし

くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、22)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、23)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、24)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、又は25)式VI

【化18】

VI

を表し (置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキル チオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキル アシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラ ゾリル基を表す)、R10は、1)ハロゲン、2)トリフ ルオロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少な 20 くとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、 4)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換 基で置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換もし くは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された C2~8アルキニル基、6) -ORc、7) -SRc、 8)シアノ基、9)ニトロ基、10)=O、11)-C  $(0) R^d (12) - C(0) OR^d (13) - C(0)$  $NR^{\circ}R^{f}$ , 14)  $-NR^{\circ}R^{f}$ , 15)  $-NR^{\circ}C$  (0) R<sup>d</sup>、16) - NR<sup>c</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>d</sup>、17) 無置換もしくは置 換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニ 30 ル基、18)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一 種の置換基で置換されたナフチル基、19)無置換もし くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換された ベンジル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、2 1)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、2 2)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、2 3) 式VIを表し、R<sup>c</sup>は、1) 水素、2) C1~8アル キル基、3)トリフルオロメチル基、4)フェニル基、 5) ベンジル基を表し、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びRfは、それぞれ 独立して、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C 3~8シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル -C1~8アルキル基、5)無置換もしくは置換基群F の少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、 6)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換 基で置換されたナフチル基、7)無置換もしくは置換基 群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル 基、8)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の 50

置換基で置換されたフェネチル基、9)無置換もしくは 置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたスチ リル基、又は10)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基を表 し、R®は、1)水素、2)C1~8アルキル基、3) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で 置換されたフェニル基、又は4)無置換もしくは置換基 群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基 を表す。]

12

【請求項11】 式1'中、R³が、1)1~5個のR³で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR³で置換されていてもよいフェニル基、3)1~5個のR³で置換されていてもよいナフチル基、4)1~5個のR³で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基、5)式IV(式中、X¹及びY¹は、請求項10と同じ定義)、6)式V(式中、n、p、E、X²及びY²は、請求項10と同じ定義)、7)Cy²-C1~8アルキル基、8)-NR⁵R⁵、9)-(CH₂)kNHC(O)R³、10)1~5個のR³で置換されていてもよい式VII

【化19】



VI

(式中、q及びrは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Gは、メチン基又は窒素原子を表し、Jは、メチレン基、イミノ基もしくは酸素原子を表し、Gがメチン基のとき、Jはメチレン基ではない)で表され、上記において、k、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>及びCy<sup>2</sup>は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項10記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

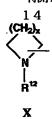
【請求項12】 式 I'中、R³が、1)1~5個のR³で置換されていてもよいC3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR³で置換されていてもよいフェニル 40 基、3)1~5個のR³で置換されていてもよいナフチル基、4)1~5個のR³で置換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性へテロアリール基、5)式IV(式中、X¹及びY¹は、請求項2と同じ定義)、6)式V(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、窒素原子を表し、X²及びY²は、それぞれX¹、Y¹と同じ定義)、7)-NR⁵R⁶、8)-CH²NHC(O)R³、9)式VIII【化20】

(式中、s及びtはそれぞれ独立に0~2の整数を表 し、R11は、水素、C1~8アルキル、-C(O)  $R^d$ , -C (O)  $OR^d$ , C (O)  $NR^eR^f$ ,  $-SO_2R^d$ もしくは $-SO_2NR^cR^f$ を表す( $R^c$ 、 $R^c$ 及び $R^f$ は請 10 とも一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換 求項10と同じ定義))、9)1~5個のR9で置換さ れていてもよい式IX

【化21】

(式中、u及びvはそれぞれ独立に0~2の整数を表 す)で表され、上記において、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR 9は、それぞれ請求項10と同じ定義である請求項11 記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。 【請求項13】 式 I'中、Aが、−C(O)−であ り、R4が、1)無置換もしくは置換基群Cの少なくと も一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、2) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8シクロ アルキル基、3) 1~5個のR10で置換されていてもよ く、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子と、1~ 4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性 30 ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは結合しな い)、4) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル 基、5)1~5個のR9で置換されていてもよいベンジ ル基、6)1~5個のR9で置換されていてもよいフェ ネチル基、7) アダマンチル基、8) 式IIで表され、上 記において、置換基群C、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、それぞれ請 求項10と同じ定義である、請求項10ないし12のい ずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許 容される塩。

【請求項14】 式I'中、Aが、−C(O)−であ り、R<sup>4</sup>が、1)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい C3~8シクロアルキル基、2) C3~8シクロアルキ ル-C1~8アルキル基、3)1~4個のR10(ただ し、=Oを除く)で置換されていてもよい式X 【化22】



(式中、xは0~5の整数を表し、R12は、水素、C1 ~8アルキル基、-C (O) R4、-C (O) OR4、-C(O)NR®Rf、無置換もしくは置換基群Fの少なく もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換さ れたベンジル基を表す(Rd、Ro、Rf及びRfは、それ ぞれ請求項10と同じ定義)、4)1~4個のR<sup>1</sup>0で置 換されていてもよい式XI

【化23】

20

(式中、yは0~5の整数を表し、R13は、水素、C1 ~8アルキル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくと も一種の置換基で置換されたフェニル基、又は無置換も しくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換され たベンジル基を表す)、5)1~4個のR10で置換され ていてもよい式XII

【化24】



ΧП

(式中、R14は、R12と同じ定義)で表され、上記にお いて、R9、R10及び置換基群Fは、それぞれ請求項1 0と同じ定義である、請求項13記載のアミノ酸誘導体 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】 式I'中、Aが結合であり、R4が、 40 式III (式中、R<sup>8</sup>は請求項10と同じ定義)である、請 求項10ないし12のいずれか1項に記載のアミノ酸誘 導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】 式I'中、Bがイミノ基である請求項 10ないし15のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体 又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】 式1'中、R1が水素、C1~8アル キル基もしくはベンジル基である、請求項10ないし1 6のいずれか1項に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学 的に許容される塩。

50 【請求項18】 請求項10ないし17のいずれか1項

10

に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩 を有効成分として含有する医薬。

【請求項19】 請求項10ないし17のいずれか1項 に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩 を有効成分とする接着分子インテグリンα4阻害剤。

【請求項20】 請求項10ないし17のいずれか1項 に記載のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩 を有効成分として含有する炎症性疾患治療薬。

【請求項21】 炎症性疾患がアレルギー性疾患又は自 己免疫疾患である請求項20記載の炎症性疾患治療薬。 【請求項22】 前記アレルギー性疾患が喘息、鼻炎又 は皮膚炎である請求項21記載の炎症性疾患治療薬。

【請求項23】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症、潰 癌性大腸炎、関節炎又は腎炎である請求項21記載の炎 症性疾患治療薬。

### 【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミノ酸誘導 体又はその薬学的に許容される塩、及びこれを含んでな る接着分子インテグリンα4阻害剤に関する。

### [0002]

【従来の技術】接着分子は、細胞と細胞、及び細胞と細 胞間基質の接着に関与し、細胞の移動や細胞の活性化な どに関与している。接着分子には、インテグリンファミ リーやイムノグロブリンスーパーファミリーなど多数の ファミリーが存在する。インテグリンファミリーは、リ ンパ球、単球、好塩基球、好酸球などの白血球上に発現 している接着分子であり、α鎖、β鎖が非共有結合した ヘテロダイマー構造を有しており、β鎖の分子種により いくつかのサブファミリーに分類される (Cell,76,301) (1994))。 これまでにα鎖が16種、β鎖が8種同定さ れており、これらの組み合わせからなる23種のインテ グリンが同定されている。このうち、インテグリンα4 は、 $\beta$ 1あるいは $\beta$ 7と会合し、インテグリン $\alpha$ 4 $\beta$ 1 又はインテグリンα4β7の2つの複合体を形成して機 能することが知られている。

【0003】 このうち、 インテグリンα 4 β 1 は、 VLA-4 (very late antigen-4)、あるいはCD49d/CD29とも呼 ばれ、リンパ球、単球、好酸球及びマスト細胞上に発現 している(Ann. Rev. Immunol., 8, 365 (1990))。イン テグリンα4β1のリガンドとしては、血管内皮細胞上 に存在しているVCAM-1 (vascular cell adhesion molec ule-1) と細胞外マトリックスのフィブロネクチンのタ イプIII connective segmentのCS-1領域の2つが知られ ている(Immunol. Today, 14, 506 (1993); Cell, 60, 5 77 (1990))。白血球上のインテグリンα4β1は、これ らのリガンドと相互作用し、細胞接着や血管外への遊走 ・浸潤、分化、増殖などの細胞機能に関与することが知 られている (Springer Semin Immunopathol., 16, 379 (1995))。一方、インテグリンα4β7は、LPAM-1(lya 50 4))。また、J.H.WANGらにより、グルタミン-イソロイ

phocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1) と もよばれ、白血球とくにT細胞やB細胞などのリンパ球上 に発現し、パイエル板など、主に腸管リンパ組織でのリ ンパ球の接着に関与している(Proc. Natl. Acad. Sci.U SA, 89, 1924 (1992))。インテグリンα4β7の特異的 リガンドとしては、MAdCAM-1 (Mucosal Adressing Cell Adhesion Molecule1) が知られている(Adv. Immunol., 72, 325 (1999))。MAdCAM-1は、腸間膜リンパ節内の高 内皮小静脈や消化基底膜上に発現しているため、インテ グリンα4β7とMAdCAM-1の相互作用はとりわけ腸粘膜 への白血球の移動、浸潤に関与することが知られている (Am. J. Pathol., <u>151</u>, 97 (1997))。加えてインテグ リンα4β7は、インテグリンα4β1と同様、VCAM-1 とファイブロネクチンのCS-1をリガンドとすることもま た知られている(J. Immunol., 151, 2471 (1993))。 【0004】インテグリンα4とリガンドの相互作用 が、炎症・免疫反応で重要な役割を果たしていること は、機能阻害活性をもつ抗インテグリンα4モノクロー ナル抗体を用いた研究から示唆されている(Ciba Found ation Symposium, 189, 79 (1995))。その例として は、実験的自己免疫性脳脊髄炎(Nature, 356, 63 (199 2))、大腸炎 (J. Clin. Invest., 92, 372 (1993))、 接触性過敏反応及び遅延型過敏反応 (J. Immunol., 15 0, 1172 (1993); Eur. J. Immunol., 23, 682 (199 3))、関節炎 (J. Clin. Invest., <u>89</u>, 1445 (1992))、 移植片対宿主病(J. Imunol., 153, 5810 (1994))、 唱息(J. Exp. Med., 180, 795 (1994))、腎炎(J. Cl in. Invest., 91, 577 (1993))、免疫複合体誘発肺組織 傷害(J. Immunol., 150,2401 (1993))などの動物モデル を用いた検討が挙げられる。これらの例では、インテグ リンα4を阻害することが、炎症・免疫反応の予防、治 療に有効であることが示されている。

16

【0005】CS-1領域のインテグリンα4B1に対する 結合部位のアミノ酸配列は、ロイシン(Leu)-アスパラギ ン酸(Asp)-バリン(Val)のアミノ酸3残基(LDV)であるこ とが報告されている(J. Cell. Biol., 124, 601 (199 4))。CS-1ペプチドあるいはLDVの誘導体は、上述の抗体 同様にインテグリンα4とリガンドの結合を阻害し、鳴 息や関節炎モデルに対して有効であることが報告されて いる (J. Clin. Invest., 94, 655 (1994); Proc. Nat 1. Acad. Sci. USA, <u>88</u>, 9072 (1991))。またVCAM-1の インテグリンα4に対する結合部位のアミノ酸配列は、 ドメイン1とドメイン4に存在し、そのうちCDループ上の アミノ酸配列であるグルタミン(Gln)-イソロイシン(II e)-アスパラギン酸(Asp)ーセリン(Ser)-プロリン(Pro)が 重要であることがVCAM-1のミューテーションの結果から 明らかにされている (J. Cell Biol., 125, 1395 (199 4); J. Cell Biol., 124, 601 (1994); J. Cell Biol., 125,215 (1994); J. Cell Science, 107, 2127 (199

シン-アスパラギン酸-セリン-プロリンを基本ペプチド とし、インテグリンα4β1接着阻害活性を有する環状 ペプチドCys\*GlnIleAspSerProCys\* (Cys\*Cys\*は、ジス ルフィド結合を示す)が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 5714 (1995))。しかし、一般的 にペプチドミメティックスは生体内で不安定であること が知られており、非ペプチド性の低分子インテグリンα 4阻害化合物が望まれる。さらに、インテグリンα4β 7のリガンドであるMadCAM-1のアミノ酸配列にはLDV類 似配列が含まれており (J. Cell Sci., 107, 2127 (199 10 は、−C(0)−、−S(0)2−又は結合を表し、Bは、メチ 4))、インテグリンα4β1阻害効果を示すLDVペプチ ド誘導体がインテグリンα 4 β 7 とリガンドの結合も阻 害することが報告されている (J. Immunol., 158, 1710 (1997))。この事実は、インテグリンα 4 β 1 又はイン テグリンα4β7とリガンドの相互作用をともに阻害す るペプチドもしくは低分子化合物がインテグリンα 4阻 害剤と成り得ることを示唆している。

【0006】インテグリンα4阻害活性を示す低分子化 合物については、複数の報告例がある。例えば、フェニ ルアラニン誘導体(W001/47868, W001/68586, W001/121 20 83,W001/54690,W001/14328,特開2001-89368)、チア ゾリン誘導体(特開2001-2665)、アゼピン誘導体(WOO 1/55121)、イミダゾリジン誘導体(特開平11-158157) などが挙げられる。しかし、これら低分子化合物は臨床 的な有効性が確認されておらず、新たなインテグリンα 4阻害化合物が望まれている。また、これら低分子化合 物は、本発明記載の化合物とは構造が異なる。

【0007】一方、本発明化合物の一部は、W000/21920 号公報に包含されているが、当該公報には接着分子Mac-1及びLFA-1に対する阻害活性が開示されているにすぎ ず、インテグリンα4阻害活性の有無については何ら開 示されていない。

### [0008]

【発明が解決しようとする課題】現在知られているイン テグリンα 4阻害化合物は、臨床的な有効性が確認され ておらず、現在もなお、生体内での安定性と薬効に優れ た新たな骨格を有するインテグリンα4阻害化合物が特 望されている。

### [0009]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討 40 した結果、特定のアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容 される塩が、インテグリンα4を介する細胞接着を阻害 する活性を有することを発見し、本発明を完成するに至 った。

【0010】すなわち、本発明は、式Ⅰ 【化25】

〔式中、1及び叫はそれぞれ独立に0~2の整数を表し、A レン基又はイミノ基を表し、R1は、水素又はエステル 残基を表し、R2は、水素又はC1~6直鎖アルキル基 を表し、R3は、1)無置換もしくは置換基群Cの少な くとも一種の置換基で置換されていてもよいC1~8ア ルキル基 (置換基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキ シ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ 基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲン で置換されたフェノキシ基、又は0~2個のハロゲンで 置換されたベンジルオキシ基を表す)、2) Cy1、 3) Cy<sup>2</sup>-C1~8アルキル基、4)-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>又は5)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>を表し(j及びk は、それぞれ、0~4の整数を表す)、R4は、1)無 置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置 換されていてもよいC1~8アルキル基、2) 無置換も しくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換され ていてもよいC2~8アルケニル基、3)無置換もしく は置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されてい てもよいC2~8アルキニル基、4)Cy3、5)Cy4 -C1~8アルキル基、6) Cy4-C2~8アルケニ 30 ル基、7) Cy4-C2~8アルキニル基、8) アダマ

[0011] 【化26】

ンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式II、又は

【0012】11)式III

【化27】

Ш

を表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、1)水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 50 置換されているC1~8アルキル基、3) Cy5又は

4) Cy5-C1~8アルキル基を表し、R7は、1) C 1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Dの少 なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3)無 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置 換されたナフチル基、4)無置換もしくは置換基群Dの 少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、又は 5)無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換 基で置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群D は、ハロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキ シ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ 基、水酸基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表 す)、R8は、1) 水素、2) C1~8アルコキシ基又 は3) -NRaRb(Ra、Rbは、それぞれ独立して、水 素あるいはC1~8アルキルを表す)を表し、Cy 1は、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC3~ 8シクロアルキル基、2)1~5個のR9で置換されて いてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素 原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは 二環性へテロ環基、3)1~5個のR9で置換されてい てもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換されて いてもよいナフチル基、5) 1~5個のR9で置換され ていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしく

19

【0013】 【化28】

は二環性ヘテロアリール基、6)式IV

(式中、X<sup>1</sup>及びY<sup>1</sup>は、独立して、水素又は置換基群D を表す)、7)式V

[0014]

【化29】

3~8員の単環性もしくは二環性へテロ環基、3)1~ 5個のR9で置換されていてもよいフェニル基、4)1 ~5個のR9で置換されていてもよいナフチル基、5) 1~5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれ た1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含 む5~8員の単環性もしくは二環性へテロアリール基を 表し、Cy3は、1)1~5個のR9で置換されていても よいC3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR10で 置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個 10 の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単 現性もしくは二現性ヘテロ環基 (ただし、ヘテロ原子は 直接Aとは結合しない)、3)1~5個のR9で置換さ れていてもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換 されていてもよいナフチル基、5)1~5個のR9で置 換されていてもよく、1~4個の窒素原子、酸素原子も しくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性 ヘテロアリール基、6)式IV(式中、X1及びY1は、独 立して、水素又は置換基群Dを表す)、7)式V(式 中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 20 Eは、メチン基を表し、 $X^2$ 及び $Y^2$ は、それぞれ $X^1$ , Y¹の定義と同じ)を表し、Cy⁴、Cy⁵は、それぞれ 独立に、1)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC 3~8シクロアルキル基、2)1~5個のR9で置換さ れていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、 酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もし くは二環性ヘテロ環基、3)1~5個のR9で置換され ていてもよいフェニル基、4)1~5個のR9で置換さ れていてもよいナフチル基、5)1~5個のR9で置換 されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原 30 子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性 もしくは二環性へテロアリール基、6)式V(式中、n 及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、Eは、 メチン基を表し、X2及びY2は、それぞれX1、Y1の定 義と同じ)を表し、R<sup>9</sup>は、1)ハロゲン、2)トリフ ルオロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少な くとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、 4)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換 基で置換されたС2~8アルケニル基、5)無置換もし くは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換された 40 C2~8アルキニル基、6)-ORc、7)-SRc、 8)シアノ基、9)ニトロ基、10)=0、11)-S  $O_2R^d$ , 12)  $-SO_2NR^eR^f$ , 13) -C (0)  $R^{d}$ , 14) -C (O)  $OR^{d}$ , 15) -C (O)  $NR^{c}$  $R^f$ , 16)  $-NR^cR^f$ , 17)  $-NR^cC$  (O)  $R^d$ , 18)-NReSO2Rd、19)=N-OH、20)無 置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置 換されたフェニル基、21)無置換もしくは置換基群F の少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル基、2 2) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換 21

基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナフチル メチル基、24)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、 酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテ ロ環基、25)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリー ル基、又は26) 式VI

[0015] 【化30】

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキル チオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキル アシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラ ゾリル基 (例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル 基)を表す)、R10は、1)ハロゲン、2)トリフルオ ロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくと 20 も一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換もしくは 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2 ~8アルキニル基、6) -ORc、7) -SRc、8)シ アノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)  $R^{d}$ , 12) -C (0)  $OR^{d}$ , 13) -C (0)  $NR^{e}$  $R^f$ , 14)  $-NR^{\circ}R^f$ , 15)  $-NR^{\circ}C$  (O)  $R^d$ , 16) - NRe SO<sub>2</sub> Rd、17) 無置換もしくは置換基 群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル 基、18)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種 の置換基で置換されたナフチル基、19)無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたべ ンジル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なくと も一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは 硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、22)独 立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫 黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、23)式VI を表し、R<sup>c</sup>は、1) 水素、2) C1~8アルキル基、 3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベン ジル基を表し、Rd、Ro及びRfは、それぞれ独立し て、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8 シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1 ~8アルキル基、5)無置換もしくは置換基群Fの少な くとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6)無置 換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換 されたナフチル基、7)無置換もしくは置換基群Fの少 なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8)無 置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置 50

換されたフェネチル基、9)無置換もしくは置換基群F の少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又 は10)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の 置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R®は、 1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフ ェニル基、又は4)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。]で 表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩 10 を有効成分として含有する接着分子インテグリンα4阻 害剤を提供する。

22

【0016】また、本発明は式! 【化31】

〔式中、1及び叫は、それぞれ独立に0~2の整数を表し、 Aは、-C(0)-又は結合を表し、Bは、メチレン基又は イミノ基を表し、R1は、1)水素、2)エステル残基 を表し、R2は、水素又はC1~6直鎖アルキル基を表 し、R3は、1)無置換もしくは置換基群Cの少なくと も一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基(置換 基群Cは、ハロゲン、C1~8アルコキシ基、トリフル オロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シア 30 ノ基、ニトロ基、0~2個のハロゲンで置換されたフェ ノキシ基、又は0~2個のハロゲンで置換されたベンジ ルオキシ基を表す)、2) C y1、3) C y2-C1~8 アルキル基、4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>又は5) -(C H<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>を表し(j及びkは、それぞれ、O ~4の整数を表す)、R4は、1)無置換もしくは置換 基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8 アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Cの少なくと も一種の置換基で置換されたC2~8アルケニル基、 3)無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換 40 基で置換されたC2~8アルキニル基、4) Cy6、 5) Cy4-C1~8アルキル基、6) Cy4-C2~8 アルケニル基、7) C y4-C2~8アルキニル基、 8) アダマンチル基、9) ジフェニルメチル基、10) 式川、又は [0017]

【化32】

【0018】11)式III 【化33】

Ш

を表し、R5, R6はそれぞれ独立して、1)水素、2) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 置換されているC1~8アルキル基、3) Cy5又は 4) Cy5-C1~8アルキル基を表し、R7は、1) C 1~8アルキル基、2)無置換もしくは置換基群Dの少 なくとも一種の置換基で置換されたフェニル基、3)無 20 置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で置 換されたナフチル基、4)無置換もしくは置換基群Dの 少なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、5) 無置換もしくは置換基群Dの少なくとも一種の置換基で 置換されたナフチルメチル基を表し(置換基群Dは、ハ ロゲン、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、 トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸 基、シアノ基、アミノ基及びニトロ基を表す)、R 8は、1) 水素、2) C1~8アルコキシ基又は3) -NRaRb (Ra、Rbは、それぞれ独立して、水素あるい 30 はC1~8アルキルを表す)を表し、Cy1は、1)1 ~5個のR9で置換されていてもよいC3-8シクロア ルキル基、2) 1~5個のR9で置換されていてもよ く、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性へ テロ環基、3)1~5個のR9で置換されていてもよい フェニル基、4)1~5個のR9で置換されていてもよ いナフチル基、5)1~5個のR9で置換されていても よく、独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子も しくは硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性 40 ヘテロアリール基、6)式IV

[0019]

を表す)、7)式V [0020] 【化35】

24

(式中、n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表 し、Eは、メチン基もしくは窒素原子を表し、X2及び Y<sup>2</sup>は、それぞれX<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>の定義と同じ)を表し、Cy<sup>2</sup> は、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、2)1~5個のR9(ただし、= Oを除く) で置換されていてもよく、独立に選ばれた1 ~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3 ~8員の単環性もしくは二環性へテロ環基、3)1~5 個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、4)1~ 5個のR9で置換されていてもよいナフチル基、5)1 ~5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれた 1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む 5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基を表 し、Cy<sup>4</sup>、Cy<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、1)1~5個 のR9で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル 基、2)1~5個のRºで置換されていてもよく、独立 に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄 原子を含む3~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環 基、3)1~5個のR9で置換されていてもよいフェニ ル基、4)1~5個のR9で置換されていてもよいナフ チル基、5) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは 硫黄原子を含む5~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ アリール基、6) 式V(式中、n及びpは、それぞれ独 立に0~2の整数を表し、Eは、メチン基を表し、X2 及びY2は、それぞれX1, Y1の定義と同じ)を表し、 Cy6は、1)1~5個のR9で置換されていてもよいC 3-8シクロアルキル基、2)1~5個のR10で置換さ れていてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄 原子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性も しくは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接A とは結合しない)、3)式IV(式中、X1及びY1は、独 立して、水素又は置換基群Dを表す)4)式V(式中、 n及びpは、それぞれ独立に0~2の整数を表し、E は、メチン基を表し、X2及びY2は、それぞれX1, Y1 の定義と同じ)を表し、R9は、1)ハロゲン、2)ト リフルオロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの 少なくとも一種の置換基で置換されたC1~8アルキル 基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の 置換基で置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換 (式中、X1及びY1は、独立して、水素又は置換基群D 50 もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換さ れたC2~8アルキニル基、6)-ORc、7)-S Rc、8)シアノ基、9)ニトロ基、10)=0、1 1)  $-SO_2R^d$ , 12)  $-SO_2NR^cR^f$ , 13) -C(O)  $R^d$ , 14) -C (O)  $OR^d$ , 15) -C (O)  $NR^{e}R^{f}$ , 16)  $-NR^{e}R^{f}$ , 17)  $-NR^{e}C$  (0) R<sup>d</sup>、18) -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、19) 無置換もしくは置 換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニ ル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一 種の置換基で置換されたナフチル基、21)無置換もし ベンジル基、22)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、2 3)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む3~8員の単環性へテロ環基、2 4)独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もし くは硫黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、又は 25) 式VI

25

[0021] 【化36】

を表し(置換基群Fは、置換基群D、C1~8アルキル チオ基、C1~8アルキルアミノ基、C1~8アルキル アシル基、C1~8アルキルアシルアミノ基及びテトラ ゾリル基 (例えば、5-テトラゾリル基、1-テトラゾリル 基) を表す)、R10は、1) ハロゲン、2) トリフルオ 30 ロメチル基、3)無置換もしくは置換基群Cの少なくと も一種の置換基で置換されたC1~8アルキル基、4) 無置換もしくは置換基群Cの少なくとも一種の置換基で 置換されたC2~8アルケニル基、5)無置換もしくは 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されたC2 ~8アルキニル基、6) -ORc、7) -SRc、8)シ アノ基、9) ニトロ基、10) =O、11) -C(O)  $R^{d}$ , 12) -C (O)  $OR^{d}$ , 13) -C (O)  $NR^{e}$  $R^f$ , 14)  $-NR^eR^f$ , 15)  $-NR^eC$  (0)  $R^d$ , 16)-NR°SO2R°、17)無置換もしくは置換基 群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフェニル 基、18)無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種 の置換基で置換されたナフチル基、19)無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたべ ンジル基、20)無置換もしくは置換基群Fの少なくと も一種の置換基で置換されたナフチルメチル基、21) 独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは 硫黄原子を含む3~8員の単環性ヘテロ環基、22)独 立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫 黄原子を含む5~6員環へテロアリール基、23)式VI 50 キシル、3,6-ジメチルヘキシル、4,5-ジメチルヘキシル

を表し、Roは、1) 水素、2) C1~8アルキル基、 3) トリフルオロメチル基、4) フェニル基、5) ベン ジル基を表し、Rd、Ro及びRfは、それぞれ独立し て、1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) C3~8 シクロアルキル基、4) C3~8シクロアルキル-C1 ~8アルキル基、5)無置換もしくは置換基群Fの少な くとも一種の置換基で置換されたフェニル基、6)無置 換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換 されたナフチル基、7)無置換もしくは置換基群Fの少 くは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換された 10 なくとも一種の置換基で置換されたベンジル基、8)無 置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置 換されたフェネチル基、9)無置換もしくは置換基群F の少なくとも一種の置換基で置換されたスチリル基、又 は10) 無置換もしくは置換基群Fの少なくとも一種の 置換基で置換されたナフチルメチル基を表し、R®は、 1) 水素、2) C1~8アルキル基、3) 無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたフ ェニル基、又は4)無置換もしくは置換基群Fの少なく とも一種の置換基で置換されたベンジル基を表す。] で 20 表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩 を提供する。

26

【0022】さらに本発明は、上記式1'で表されるアミ ノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の医薬用途、 特に炎症性疾患治療薬を提供する。

# [0023]

【発明の実施の形態】上述のように、本発明は、一般式 Iで表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容され る塩を有効成分として含有するインテグリンα4阻害剤 である。 また、 本発明は、 一般式 1'で表されるアミノ酸 誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0024】 一般式 I 及び一般式 I で表されるアミノ酸 誘導体の各置換基について、説明する。

【0025】「C1~8アルキル」は、炭素数1~8の 直鎖もしくは分岐状炭化水素鎖を意味し、例えば、メチ ル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、 n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、1-メチルエチル、 1-メチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルプロピ ル、1-メチルブチル、1-エチルブチル、2-メチルブチ ル、2-エチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチ 40 ル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペ ンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチ ルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1, 1-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチ ルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルブチ ル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジ メチルプチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプチ ル、1,1-ジメチルペンチル、1,2-ジメチルペンチル、1, 3-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメ チルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、3,5-ジメチルへ

などを表す。

【0026】「C1~6直鎖アルキル」は、炭素数1~ 6の直鎖状炭化水素鎖を意味し、メチル、エチル、n-プ ロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを表す。 【0027】「C2~8アルケニル」は、二重結合を一 つ以上有する炭素数2~8の直鎖もしくは分岐状不飽和 炭化水素鎖を意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、 1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘプテニ ル、1-オクテニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、 2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル 10 ビニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニ ル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1-メチル-1-ブテニ ル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メ チルー2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニルなどを表す。

【0028】「C2~8アルキニル」は、三重結合を一 つ以上有する炭素数2~8の直鎖もしくは分岐状不飽和 炭化水素鎖を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニ ル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-ヘプ チニル、1-オクチニル、3-メチル-1-ブチニル、3,3-ジ メチル-1-ブチニル、3-メチル-1-ペンチニル、4-メチル -1-ペンチニル、3,3-ジメチル-1-ペンチニル、3,4-ジメ チルー1ーペンチニル、3,3,4-トリメチルー1ーペンチニルな どを表す。

【0029】「C1~8アルコキシ」基は、上記「C1

~8アルキル」が酸素原子に結合した基を意味し、例え ば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペン チルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチ ルオキシ、1-メチルエトキシ1-メチルプロポキシ、2-メ シ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1-エチルブ トキシ、2-エチルブトキシ、1-プロピルブトキシ、1-メ チルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチ ルペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、1-メチル ヘキシルオキシ、2-メチルヘキシルオキシ、3-メチルヘ キシルオキシ、4-メチルヘキシルオキシ、5-メチルヘキ シルオキシ、1,1-ジメチルエトキシ、1,1-ジメチルプロ ポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポ キシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、 1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジ 40 メチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシなどを表す。 【0030】「C1~8アルキルチオ」基は、上記「C 1~8アルキル」が硫黄原子に結合した基を意味し、例 えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブ チルチオ、n-ペンチルチオ、 n-ヘキシルチオ、n-ヘプ チルチオ、n-オクチルチオ、1-メチルエチルチオ、1-メ

チルプロピルチオ、2-メチルプロピルチオ、1-メチルブ

チルチオ、2-メチルブチルチオ、3-メチルブチルチオ、

1-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3-メチ

シルチオ、2-メチルヘキシルチオ、3-メチルヘキシルチ オ、4-メチルヘキシルチオ、5-メチルヘキシルチオ、1, 1-ジメチルエチルチオ、2,2-ジメチルプロピルチオ、3, 5-ジメチルヘキシルチオ、3,6-ジメチルヘキシルチオ、 4,5-ジメチルヘキシルチオなどを表す。

28

【0031】「C1~8アルキルアシル」基は、上記 「C1~8アルキル」がカルボニル基に結合した基を意 味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バ レリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、 2-メチルプロパノイル、2-メチルブタノイル、2-メチル ペンタノイリ、2-メチルヘキサノイル、3-メチルブタノ イル、3-メチルペンタノイル、3-メチルヘキサノイル、 2,2-ジメチルプロパノイル、2,2-ジメチルブタノイル、 2,3-ジメチルブタノイル、3,3-ジメチルブタノイル、2, 2-ジメチルペンタノイル、2,3-ジメチルペンタノイル、 2,4-ジメチルペンタノイル、3,4-ジメチルペンタノイル などを表す。

【0032】「C1~8アルキルアシルアミノ」基は、 前記「C1~8アルキルアシル」がアミノ基に結合した 20 基を意味し、例えば、アセチルアミノ、プロバノイルア ミノ、ブタノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヘキサ ノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミ ノ、2-メチルプロパノイルアミノ、2-メチルブタノイル アミノ、2-メチルペンタノイリアミノ、2-メチルヘキサ ノイルアミノ、3-メチルブタノイルアミノ、3-メチルペ ンタノイルアミノ、3-メチルヘキサノイルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、2,2-ジメチルブタノイル アミノ、2,3-ジメチルブタノイルアミノ、3,3-ジメチル ブタノイルアミノ、2,2-ジメチルペンタノイルアミノ、 チルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、1-メチルブトキ 30 2,3-ジメチルペンタノイルアミノ、2,4-ジメチルペンタ ノイルアミノ、3,4-ジメチルペンタノイルアミノなどを 表す。

> 【0033】「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨ ウ素を表す。

> 【0034】「C3~8シクロアルキル」は、炭素数3 ~8の環状飽和炭化水素を意味し、シクロプロピル、シ クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロ ヘプチル、シクロオクチルを表す。

【0035】「独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素 原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性あるいは 二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であって もよく、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テ トラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ ン、オキセパン、オキソカン、オクタヒドロベンゾフラ ン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラ ヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロ チオピラン、チエパン、チオカン、オクタヒドロベンゾ チオフェン、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロー ル、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、 ルペンチルチオ、4-メチルペンチルチオ、1-メチルヘキ 50 アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒ

ドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジ ン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキ サゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチ アゾール、4.5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミ ダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ジオキソラン、 ジチオラン、オキサチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジ オキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、ヘキサヒドロ ピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキ サジナン、モルホリン、5,6-ジヒドロ[1,3]オキサジ ン、5,6-ジヒドロ[1,3]チアジン、1,4,5,6-テトラヒド ロピリミジンなどを表す。

29

【0036】「0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原 子と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性もし くは二環性ヘテロ環」は、飽和あるいは不飽和度1であ ってもよく、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロピロー ル、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、 アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、デカヒ ドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサゾリジ ン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒドロオキ サゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチ 20 アゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロイミ ダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒドロピ リミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサ ジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テトラヒド ロピリミジンなどを表す。

【0037】「独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸素 原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性あるいは 二環性へテロアリール」は、フラン、ベンゾフラン、イ ソベンゾフラン、ベンゾジオキサン、チオフェン、ベン ル、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノ リン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾール、ベン ゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キノキサリ ン、オキサゾール、イソオキサゾール、ベンゾオキサジ ン、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾオキサチイ ン、フラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどを表

【0038】「C3~8シクロアルキル-C1~8アル キル」は、前記「C3~8シクロアルキル」基が、前記 「C1~8アルキル」に結合した基を意味し、例えば、 シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロ プロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロプロ ピルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチル メチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロピル、 シクロブチルブチル、シクロペンチルメチル、シクロペ ンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロペンチ ルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチ ル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、 シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチルなどを表 す。

【0039】「エステル残基」とは、カルボン酸とエス テルを形成する基を意味し、生体内で親化合物(元のカ ルボン酸化合物) に復元される可逆的なプロドラッグ誘 導体を形成する基であってもよく、例えば、Prog. Me d., 5, 2157-2161 (1985) に記載される基である。

30

【0040】一般式「で表されるアミノ酸誘導体又はそ の薬学的に許容される塩を有効成分として含有するイン テグリンα 4阻害剤において、一般式Iで表される化合 物の好ましい形態は次の通りである。

【0041】1は、0~2いずれの整数も好ましいが、 より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいの は、0である。

【0042】mは、0~2いずれの整数も好ましいが、 より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいの は、1である。

【0043】Aは、-C(O)-、-S(O)2-、結合の いずれの基も好ましいが、より好ましくは、-C(O)-もしくは結合であり、さらに好ましくは-C(O)-であ る。

【0044】Bは、メチレン基、イミノ基のいずれの原 子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基である。 【0045】R¹として好ましいのは、水素、C1~8 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、-CH2-COOH、  $-CH_2-0-00-0-(C_1\sim87\nu+\nu), -CH_2-0-00$ -0-(シクロヘキシル)、-CH2-0-CO-(C1~8アル キル)、-CH<sub>2</sub>-0-00-(シクロヘキシル)、-CH (CH<sub>3</sub>) -0-00-(C1~8アルキル)、-CH (CH3)-0-CO-(シクロヘキシル)であり、より好ましくは、水素、C1 ~8アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さら ゾ[b] チオフェン、ベンゾ[c] チオフェン、ピロー 30 に好ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエ チル基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチル プロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基であ る。

> 【0046】R<sup>2</sup>は、水素、C1~6直鎖アルキル基の いずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素であ

【0047】R3は、以下の(1)~(10)から選択 される基が好ましい。(1)1~5個のR9で置換され ていてもよいC3~8シクロアルキル基、(2)1~5 40 個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、(3)1 ~5個のR®で置換されていてもよいナフチル基、

(4)1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に 選ばれた1~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原 子を含む5~8員の単環性もしくは二環性へテロアリー ル基、(5)式IV、(6)式V、(7)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、

(8) -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、(9)式VIII、(1 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい式IX。

【0048】上記(1)において、C3~8シクロアル キル基として好ましいのは、シクロペンチル基、シクロ 50 ヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換 10

基R<sup>9</sup>として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメ チル基、C1~8アルキル、-OR°、シアノ基、ニト D基、=O、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^eR^f$ 、-C(O)  $R^d$ , -C (O)  $OR^d$ , -C (O)  $NR^cR^f$ , - $NR^{e}R^{f}$ ,  $-NR^{e}C$  (O)  $R^{d}$ ,  $-NR^{e}SO_{2}R^{d}$ , 7ェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基 であり、これらの場合、Roとして好ましいのは、水 素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベン ジル基であり、Ro、Ro及びRfとして好ましいのは、 水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル 基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル 基、ナフチルメチル基である。

31

【0049】上記(2)、(3)において、置換基R9 として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル 基、C1~8アルキル、-ORc、シアノ基、ニトロ 基、-C(O)Rd、-C(O)ORd、-C(O)NR eRf  $\langle -NR^eR^f \rangle -NR^eC$  (O) Rd  $\langle -NR^eSO_2 \rangle$ Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基であり、これらの場合、Roとして好ましいの は、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル 基、ベンジル基であり、R4、Re及びRfとして好まし いのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロア ルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェ ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0050】上記(4)において、独立に選ばれた $1\sim$ 4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~ 8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好 ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベン ゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、キノ リン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、イン 30  $R^{t}$ であり、 $R^{d}$ 、 $R^{e}$ 及び $R^{t}$ として好ましいのは、水 ダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリ ン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、 チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基 Rºとして好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチ ル基、C1~8アルキル、-OR°、シアノ基、ニトロ 基、 $-C(O)R^{d}$ 、 $-C(O)OR^{d}$ 、-C(O)NReRf - NReRf - NReC (O) Rd - NReSO<sub>2</sub>Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基であり、これらの場合、Rcとして好ましいの は、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル 基、ベンジル基であり、Rd、Rc及びRfとして好まし いのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロア ルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェ ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0051】上記 (5) において、式IV中のX1及びY1 として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メト キシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ 基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。 【0052】上記(6)において、式V中、nとして好

も好ましく、Eとして好ましいのは、窒素原子であり、 X2及びY2として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチ ル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオ ロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基 である。

32

【0053】上記(7)において、R5及びR6として好 ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されている C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル基、1~ 5個のR9で置換されていてもよく、独立に選ばれた1 ~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3 ~8員の単環性もしくは二環性ヘテロ環基、1~5個の R9で置換されていてもよいフェニル基、1~5個のR9 で置換されていてもよいベンジル基、1~5個のR9で 置換されていてもよいフェネチル基であり、これらの場 合、C1~8アルキル基として好ましいのは、メチル 基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピ ル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置 20 換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メト キシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフル オロメトキシ基、水酸基である。 C3~8シクロアルキ ルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキ シル基である。独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしく は二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、 ピペリジンであり、その置換基R9として好ましいの は、C1~8アルキル基、-SO2Rd、-SO2NReR  $f \subset C(O) R^d \subset C(O) OR^d \subset C(O) NR^c$ 素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1 ~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、 置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル 基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換 されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1 ~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、 置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、 メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ 基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、 40 水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジ ル基及びフェネチル基の置換基Rgとして好ましいの は、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチ ル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基であ る。

【0054】上記(8)において、R7として好ましい のは、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの 1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル 基、置換基群Dの1~3個の置換基で置換されたナフチ ル基、ベンジル基、置換基群Dの1~3個の置換基で置 ましいのは、0又は1であり、pは0~2いずれの整数 50 換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの

1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であ り、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト 口基である。

33

【0055】上記 (9) において、式VIII中、s及びt は、0~2いずれの整数も好ましく、R11として好まし いのは、水素、C1~8アルキル、-C(O)Rd、-C (O)NReRf、-SO2Rdであり、より好ましいのは、 この場合、Rdとして好ましいのは、フェニル基、置換 基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナ フチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された ナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換 基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたスチ リル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチルメチル基であり、Re及びRf として好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換 基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナ フチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された ナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換 基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたスチ リル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群F として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、 エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフ ルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シ アノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0056】上記 (10) において、式IX中、u及びv は、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換 基R<sup>9</sup>として好ましいのは、C1~8アルキル、-O  $R^c$ 、シアノ基、=O、 $-C(O)R^d$ 、-C(O)NR $^{e}R^{f}$ ,  $-NR^{e}R^{f}$ ,  $-NR^{e}C$  (O)  $R^{d}$ ,  $-NR^{e}SO_{2}$ Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基、式VIである。この場合、Rd、Rc及びRfと して好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェ ニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で 置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~ 3個の置換基で置換されたペンジル基、ナフチルメチル 基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチ ルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト 50 ロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒ

口基である。また、式VI中、R®として好ましいのは、 水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロ ピル基、ベンジル基である。

34

【0057】R<sup>4</sup>は、以下の(1)~(9)から選択さ れる基が好ましい。(1)1~5個のR9で置換されて いてもよいC3~8シクロアルキル基、(2)1~5個 のR10で置換されていてもよく、0~2個の酸素原子、 0~2個の硫黄原子と、1~4個の窒素原子を含む3~ 8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテ ロ原子は直接Aとは結合しない)、(3)1~5個のR 9で置換されていてもよいフェニル基、(4)1~5個 のR9で置換されていてもよいナフチル基、(5)1~ 5個のRgで置換されていてもよく、独立に選ばれた1~ 4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3~ 8員の単環性あるいは二環性ヘテロアリール基、(6) C3~8シクロアルキル-C1~8アルキル基、(7) 1~5個のR9で置換されていてもよいベンジル基、 (8) 1~5個のR9で置換されていてもよいフェネチ

ル基、(9)式III。

【0058】上記(1)において、C3~8シクロアル キル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロ ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であ る。また、置換基R<sup>9</sup>として好ましいのは、C1~8ア ルキル基、-ORc、-C(O)Rd、-C(O)NRcRf、  $-NR^{e}R^{f}$ ,  $-NR^{e}C$  (O)  $R^{d}$ ,  $-NR^{e}SO_{2}R^{d}$ , フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル 基である。この場合、Roとして好ましいのは、水素、 メチル基、トリフルオロメチル基であり、Rd、Re及び Rfとして好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、 30 フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換され たフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチル メチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された ナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいの は、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジ メチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、 トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ 基、ニトロ基である。

【0059】上記(2)において、独立に選ばれた0~ 2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1~4個の窒素原 子を含む3~8員の単環性あるいは二環性へテロ環基と して好ましいのは、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロ ピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリ ジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、 デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサ ゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒド ロオキサゾール、4.5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒ ドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒド

ドロヒリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テト ラヒドロピリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒド ロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペ リジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジ ン、2,3-ジヒドロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾ ール、2,3-ジヒドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾー ル、2.3-ジヒドロイミダゾール、4.5-ジヒドロイミダゾ ール、ヘキサヒドロビリミジン、ピペラジンである。ま た、置換基R10として好ましいのは、C1~8アルキル 10 2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、 基、=O、-C(O)Rd、-C(O)NReRf、フェニル 基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくと も一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナ フチルメチル基である。この場合、Rd、Rc及びRfと して好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェ ニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で 置換されたナフチル基、ペンジル基、置換基群Fの1~ 3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル 20 は、0である。 基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチ ルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト 口基である。

35

【0060】上記(3)、(4)、(7)及び(8)に おいて、置換基R<sup>9</sup>として好ましいのは、フッ素、塩 素、臭素、トリフルオロメチル基、メチル基、-O して好ましいのは、水素、メチル基、トリフルオロメチ ル基である。

【0061】上記(5)において、独立に選ばれた1~4 個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8 員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好ま しいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ピロール、インドール、キノリン、 イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、インダゾー ル、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリン、キ ノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾ 40 ール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールで あり、さらに好ましいのは、フラン、チオフェン、ピロ ール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソ オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾ ール、テトラゾールである。また、置換基R9として好 ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル 基、メチル基、-OR°、シアノ基、ニトロ基であり、 これらの場合、Roとして好ましいのは、水素、メチル 基、トリフルオロメチル基である。

【0062】上記(6)において、C3~8シクロアル 50 子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~8員の単環性

キル-C1~8アルキル基として好ましいのは、シクロ プロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペン チルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピ ルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエ チル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロ ピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロ ピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

【0063】上記(9)において、R8として好ましい のは、水素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、 ペンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルア ミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基な どである。

【0064】また、一般式1'で表されるアミノ酸誘導体 又はその薬学的に許容される塩において、一般式1'で表 される化合物の好ましい形態は、次の通りである。

【0065】1は、0~2いずれの整数も好ましいが、 より好ましいのは、0又は1であり、最も好ましいの

【0066】mは、0~2いずれの整数も好ましいが、 より好ましいのは、1又は2であり、最も好ましいの は、1である。

【0067】Aは、-C(O)-、結合のいずれも好まし いが、より好ましいのは、-C(O)-である。

【0068】Bとして、メチレン基、イミノ基のいずれ の原子も好ましいが、より好ましくは、イミノ基であ る.

【0069】R1として好ましいのは、水素、C1~8 Ro、シアノ基、ニトロ基であり、これらの場合、Roと 30 アルキル基、フェニル、ベンジル基、一CH2 - COOH、- C  $H_2 - 0 - 00 - 0 - (C \ 1 \sim 8 \ P \nu + \nu), -CH_2 - 0 - 00 - 0$ -(シクロヘキシル)、-CH2-0-CO-(C1~8アルキ ル)、-CH2-0-CO-(シクロヘキシル)、-CH(CH3)-0 -O-(C1~8アルキル)、-CH(CH3)-O-OO-(シク ロヘキシル)であり、より好ましくは、水素、C1~8 アルキル基、フェニル基、ベンジル基であり、さらに好 ましくは、水素、メチル基、エチル基、1-メチルエチル 基、1,1-ジメチルエチル基、プロピル基、2-メチルプロ ピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基である。

> 【0070】R2として、水素、C1~6直鎖アルキル 基のいずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素で ある。

【0071】R3は、以下の(1)~(9)から選択さ れる基が好ましい。

(1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8 シクロアルキル基、(2)1~5個のR9で置換されて いてもよいフェニル基、(3)1~5個のR<sup>9</sup>で置換さ れていてもよいナフチル基、(4)1~5個のR<sup>9</sup>で置 換されていてもよく、独立に選ばれた1~4個の窒素原

もしくは二環性ヘテロアリール基、(5)式IV、(6) 式V、(7)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、(8)-CH<sub>2</sub>NHC(O) R7、(9)式VIII、(10)1~5個のR9で置換さ れていてもよい式IX。

【0072】上記(1)において、C3~8シクロアル キル基として好ましいのは、シクロペンチル基、シクロ ヘキシル基、シクロヘプチル基である。また、その置換 基R<sup>9</sup>として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメ チル基、C1~8アルキル、-OR°、シアノ基、ニト 口基、=O、-SO2Rd、-SO2NReRf、-C (O)  $R^d$  -C (O)  $OR^d$  -C (O)  $NR^eR^f$  -NReRf -NReC (O) Rd -NReSO2Rd 7 ェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基 であり、これらの場合、R°として好ましいのは、水 素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル基、ベン ジル基であり、Rd、Re及びRfとして好ましいのは、 水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロアルキル 基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェネチル 基、ナフチルメチル基である。

【0073】上記(2)、(3)において、置換基R9 として好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチル 基、C1~8アルキル、-OR<sup>c</sup>、シアノ基、ニトロ 基、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(O)NR  ${}^{\circ}R^{f} \setminus -NR^{\circ}R^{f} \setminus -NR^{\circ}C$  (O)  $R^{d} \setminus -NR^{\circ}SO_{2}$ Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基であり、これらの場合、Roとして好ましいの は、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル 基、ベンジル基であり、Rd、Rc及びRfとして好まし いのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロア ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0074】上記(4)において、独立に選ばれた1~ 4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む5~ 8員の単環性もしくは二環性ヘテロアリール基として好 ましいのは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベン ゾチオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、キノ リン、イソキノリン、イミダゾール、ピラゾール、イン ダゾール、ベンゾイミダゾール、シンノリン、キナゾリ ン、キノキサリン、オキサゾール、イソオキサゾール、 チアゾール、イソチアゾールである。また、その置換基 Rºとして好ましいのは、ハロゲン、トリフルオロメチ ル基、C1~8アルキル、~ORc、シアノ基、ニトロ 基、-C(O)Rd、-C(O)ORd、-C(O)NR eRf = NReRf = NReC (O) Rd = NReSO2Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基であり、これらの場合、Rcとして好ましいの は、水素、C1~8アルキル基、トリフルオロメチル 基、ベンジル基であり、Rd、Ro及びRfとして好まし いのは、水素、C1~8アルキル基、C3~8シクロア ルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェ 50 ル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基であ

ネチル基、ナフチルメチル基である。

【0075】上記(5)において、式IV中のX1及びY1 として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチル基、メト キシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ 基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。 【0076】上記(6)において、式V中、nとして好 ましいのは、0又は1であり、pは0~2いずれの整数 も好ましく、Eとして好ましいのは、窒素原子であり、 X<sup>2</sup>及びY<sup>2</sup>として好ましいのは、水素、ハロゲン、メチ 10 ル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオ ロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基 である。

38

【0077】上記(7)において、R5及びR6として好 ましいのは、それぞれ独立して、水素、無置換もしくは 置換基群Cの少なくとも一種の置換基で置換されている C1~8アルキル基、C3-8シクロアルキル基、1~ 5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく、独立に選ばれた1 ~4個の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含む3 ~8員の単環性もしくは二環性へテロ環基、1~5個の 20 R<sup>9</sup>で置換されていてもよいフェニル基、1~5個のR<sup>9</sup> で置換されていてもよいベンジル基、1~5個のR9で 置換されていてもよいフェネチル基であり、これらの場 合、C1~8アルキル基として好ましいのは、メチル 基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピ ル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基であり、置 換基群Cの置換基として好ましいのは、ハロゲン、メト キシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフル オロメトキシ基、水酸基である。C3~8シクロアルキ ルキル基、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、フェ 30 ルとして好ましいのは、シクロペンチル基、シクロヘキ シル基である。独立に選ばれた1~4個の窒素原子、酸 素原子もしくは硫黄原子を含む3~8員の単環性もしく は二環性ヘテロ環基として好ましいのは、ピロリジン、 ピペリジンであり、その置換基R9として好ましいの は、C1~8アルキル基、-SO2Rd、-SO2NROR  $f = C(O) R^d = C(O) OR^d = C(O) NR^c$ Rfであり、Rd、Re及びRfとして好ましいのは、水 素、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Fの1 ~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基、 置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチル 基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換 されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1 ~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であり、 置換基群Fとして好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、 メチル基、エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ 基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、 水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基である。ベンジ ル基及びフェネチル基の置換基R9として好ましいの は、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、メチ

る。

【0078】上記(8)において、R7として好ましい のは、C1~8アルキル基、フェニル基、置換基群Dの 1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル 基、置換基群Dの1~3個の置換基で置換されたナフチ ル基、ベンジル基、置換基群Dの1~3個の置換基で置 換されたベンジル基、ナフチルメチル基、置換基群Dの 1~3個の置換基で置換されたナフチルメチル基であ り、これらの場合、置換基群Dとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル 10 エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト 口基である。

39

【0079】上記 (9) において、式VIII中、s及びt は、0~2いずれの整数も好ましく、R11として好まし いのは、水素、C1~8アルキル、-C(O)R<sup>d</sup>、-C (O)NR®Rf、-SO2Rdであり、より好ましいのは、  $-C(O)R^{d}$ ,  $-C(O)NR^{e}R^{f}$ ,  $-SO_{2}R^{d}$   $\mathcal{C}$   $\mathcal{S}$   $\mathcal{S}$ . この場合、Rdとして好ましいのは、フェニル基、置換 基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナ 20 フチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された ナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換 基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたスチ リル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチルメチル基であり、R®及びRf として好ましいのは、水素、メチル、フェニル基、置換 基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェニル基、ナ ナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~3個の置換 基で置換されたベンジル基、フェネチル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたフェネチル基、スチリ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたスチ リル基、ナフチルメチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチルメチル基であり、置換基群F として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、メチル基、 エチル基、1,1-ジメチルエチル基、メトキシ基、トリフ ルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、水酸基、シ アノ基、アミノ基、ニトロ基である。

【0080】上記(10)において、式IX中、u及びv は、それぞれ独立して0又は1が好ましい。また、置換 基R9として好ましいのは、C1~8アルキル、-O R<sup>c</sup>、シアノ基、=O、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)NR  ${}^{c}R^{f}$ ,  ${}^{-}NR^{c}R^{f}$ ,  ${}^{-}NR^{c}C$  (O)  $R^{d}$ ,  ${}^{-}NR^{c}SO_{2}$ Rd、フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチル メチル基、式VIである。この場合、Rd、Re及びRfと して好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェ

置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~ 3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル 基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチ ルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト ロ基である。また、式VI中、R®として好ましいのは、 水素、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロ ピル基、ベンジル基である。

【0081】R<sup>4</sup>は、以下の(1)~(6)から選択さ れる基が好ましい。

(1) 1~5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよいC3~8 シクロアルキル基、(2)1~5個のR10で置換されて いてもよく、0~2個の酸素原子、0~2個の硫黄原子 と、1~4個の窒素原子を含む3~8員の単環性あるい は二環性ヘテロ環基(ただし、ヘテロ原子は直接Aとは 結合しない)、(3)C3~8シクロアルキル-C1~ 8アルキル基、(4)1~5個のR9で置換されていて もよいベンジル基、(5)1~5個のR9で置換されて いてもよいフェネチル基、(6)式III。

【0082】上記(1)において、C3~8シクロアル キル基として好ましいのは、シクロプロピル基、シクロ ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であ る。また、置換基R9として好ましいのは、C1~8ア ルキル基、-ORc、-C(O)Rd、-C(O)NReRf、  $-NR^{\epsilon}R^{f}$ ,  $-NR^{\epsilon}C$  (O)  $R^{d}$ ,  $-NR^{\epsilon}SO_{2}R^{d}$ , フェニル基、ナフチル基、ベンジル基、ナフチルメチル 基である。この場合、R°として好ましいのは、水素、 フチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された 30 メチル基、トリフルオロメチル基であり、R4、Re及び Rfとして好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、 フェニル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換され たフェニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置 換基で置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群F の1~3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチル メチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換された ナフチルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいの は、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジ メチルエチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、 40 トリフルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ 基、ニトロ基である。

【0083】上記(2)において、独立に選ばれた0~ 2個の酸素原子もしくは硫黄原子と、1~4個の窒素原 子を含む3~8員の単環性あるいは二環性ヘテロ環基と して好ましいのは、アジリジン、アゼチジン、ジヒドロ ピロール、ピロリジン、テトラヒドロビリジン、ピペリ ジン、アゼパン、アゾカン、オクタヒドロインドール、 デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサ ゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2,3-ジヒド ニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で 50 ロオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒ

ドロチアゾール、4,5-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒド ロイミダゾール、4,5-ジヒドロイミダゾール、ヘキサヒ ドロピリミジン、ピペラジン、1,2-オキサジナン、1,3-オキサジナン、モルホリン、ジヒドロオキサジン、テト ラヒドロピリミジンであり、さらに好ましくは、ジヒド ロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペ リジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジ ン、2.3-ジヒドロオキサゾール、4.5-ジヒドロオキサゾ ール、2.3-ジヒドロチアゾール、4.5-ジヒドロチアゾー ール、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジンである。ま た、置換基R10として好ましいのは、C1~8アルキル 基、=O、-C(O)Rd、-C(O)NRcRf、フェニル 基、ナフチル基、無置換もしくは置換基群Fの少なくと も一種の置換基で置換されたベンジル基、無置換もしく は置換基群Fの少なくとも一種の置換基で置換されたナ フチルメチル基である。この場合、Rd、Re及びRfと して好ましいのは、水素、C1~8アルキル基、フェニ ル基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたフェ ニル基、ナフチル基、置換基群Fの1~3個の置換基で 20 置換されたナフチル基、ベンジル基、置換基群Fの1~ 3個の置換基で置換されたベンジル基、ナフチルメチル 基、置換基群Fの1~3個の置換基で置換されたナフチ ルメチル基であり、置換基群Fとして好ましいのは、フ ッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、1,1-ジメチル エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフ ルオロメトキシ基、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニト 口基である。

【0084】上記(3)において、C3~8シクロアル

キル-C1~8アルキル基として好ましいのは、シクロ プロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペン チルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピ ルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエ チル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロ ピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロ ピル基、シクロヘキシルプロピル基である。

42

【0085】上記(4)及び(5)において、置換基R 9として好ましいのは、フッ素、塩素、臭素、トリフル ル、2.3-ジヒドロイミダゾール、4.5-ジヒドロイミダゾ 10 オロメチル基、メチル基、一〇R。、シアノ基、ニトロ 基であり、これらの場合、Roとして好ましいのは、水 素、メチル基、トリフルオロメチル基である。

> 【0086】上記(6)において、R8として好ましい のは、水素、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、メチルアミノ基、 エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、 ペンチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルア ミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基な どである。

【0087】本発明で用いる新規アミノ酸誘導体が1個 又はそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ 体、ジアステレオ異性体及び個々の光学異性体が存在し 得るが、本発明はそれらすべてを用いることができる。 本発明の化合物の具体例としては、以下の表1~表14 1に記載した化合物、それらの薬学的に許容される塩、 及び実施例に記載した化合物が挙げられるが、本発明は それらに限定されるものではない。

[0088]

【表1】

RcA	R <sub>a</sub> -A	RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Me L		Me O		
Me Nie O				
÷ (	##\)		Ne O	N. O
Q,	N. Me O	\(\rightarrow\)		
o the		ST C		
O N I		S NHa O		

[0089]

\* \*【表2】

46



R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R₁A
<b>\( \)</b>	OCF <sub>3</sub>	F.C.	Ç,	Mic Mic O
***	<b>₹</b> }°	Ç) g	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	M So
کی	Me C	Э Э о	OCF <sub>3</sub> O	٥٩
**	٥	Me o	₹ ₹ ₹	
<b>\}</b> °	Meo	° <del>\</del>	G → 0	
CK,		OMe O	F +	\$

[0090]

\* \*【表3】

4.7 ·.

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A
			Me S	Me So2
$\infty$	CH S		Me SO2	G So
O.	N O		So <sub>2</sub>	OMa S OMa O2
o Li	C, &	O,		F 300
O N O		Dy	2000 Sept.	
٠٠٠	Me O	Me H	C Society Control of the Control of	

[0091]

\* \*【表4】



R <sub>r</sub> A	R <sub>i</sub> -A	RrA	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A
· Me		Ne S		
Me Mo O				₹ <sub>s</sub>
Ö	± ()		S C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	\$ \frac{1}{2}
O.	⊕ 6 m = ×			200
THE COLUMN TWO IS NOT				or i
o <sup>™</sup> N Me O		S Ne o	ZH O	

[0092]

\* \*【表5】

R <sub>4</sub> -A	Fl <sub>4</sub> -A	RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A
Ç	CCF <sub>3</sub>			Me Me O
CT Mo	O o	F. 0	CF <sub>3</sub> O	Me Br O
C,	***		OCF <sub>3</sub> O	م کے ہ
OMb		Ma o	\$\frac{9}{4} \cdot \frac{9}{4}	
<b>*</b>	Maso Co	° → 3°		
CF <sub>3</sub>	FÇ O	OMa OMa O	F F O	000

[0093]

\* \*【表6】

R <sub>c</sub> A	R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me. S	Me So <sub>2</sub>
			Me Me	
	Z-Me		\$ boo	OMe S OMe O <sub>2</sub>
			Som Som	F Sol
elle.		D,	COMP.	
		Me ~	C boo	

[0094]

\* \*【表7】

RrA	RrA	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A_	R <sub>4</sub> -A
Adie		Ne o		
Me O				
Ç.,	, E		S No O	N. O
Q				250
~ H	\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	TE O		
o Ne O		S Ne o	AH O	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~

[0095]

\* \*【表8】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>6</sub> -A	. R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Q	C CooF,	F <sub>s</sub> C C	Ç¥ F °	Ma Me
CY <sup>Mo</sup>	CY	F-500	CF <sub>3</sub>	***
\\\\			OCF, O	a Co
		Me O	9 o	
£ > °	MeO	4		
CF3		OMe O	F + 0	

[0096]

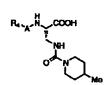
\* \*【表9】



R <sub>t</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A
		\\ \rac{\z^2}{\}	Ma S	Me SO <sub>2</sub>
	ÇNH 8		Me Me	a boo
O.i.	N. Me		Me So	OMe O2
o H		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Ç , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	F Soon
O N O		Dy	OMe SO <sub>E</sub>	Soo
	N O	Me~	C so	

[0097]

\* \*【表10】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	RcA	R <sub>4</sub> -A
Ma y		Ne o		
Me O				
○	CZH O		S Z O	
<b>∂</b> °	ek-z			Z S
		DET CO		Qj
O Ne O		S Ne o	<b>(</b> )	

[0098]

\* \*【表11】

R <sub>r</sub> A	R <sub>I</sub> -A	R <sub>€</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A
Q	Coce	S S S	Ç,	Me Mo
CY <sup>Mo</sup>	C,	8	GF.	3
C c	Me Co		OCF, O	ci Ç
OM:	5000	Me o	£	
٥	MeO	\$\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	a \_ a	
C Crs	F >> 0	OMe O	F F O	000

[0099]

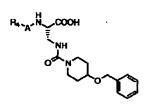
\* \*【表12】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	Fl <sub>4</sub> -A	R₅A	R₄A
			Me. O2	Ma Ma
₩,			Me Voo	G Joo
O.I.	Z-Se		3 mo	OMe SO2
			300 C	L POS
₩. ZW		D,	OMe So <sub>2</sub>	
	Me o	Me No	Ç, S, S, S	Soc.

[0100]

\* \*【表13】

68



R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	RcA
Мө		Me O		
Me O			و کیا	(S)
\ \rightarrow \text{\rightarrow} \ \ \rightarrow \text{\rightarrow} \ \ \rightarrow \text{\rightarrow} \ \rightarrow \text{\rightarrow} \ \rightarrow \text{\rightarrow} \ \rightarrow \text{\rightarrow} \ri	THO OF THE O		S No O	
Q	Me O			N S
o Li		ST O		
ON MB O		%_≥- <u>\$</u>	T <sub>E</sub>	

[0101]

\* \*【表14】

R <sub>C</sub> A	FI <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	Ĥ₄-A
Q	C√∞F,			Me Me
C Min	C CaH		CF <sub>3</sub> O	Na.
Ç	Me	E C	OCF <sub>3</sub> O	٩
OMb	چ کے ،	Me o	<b>₩</b>	Q <sub>Q</sub>
"- -	MEO	2 + 0	a	
C o		OMe O	F + - 0	

[0102]

\* \*【表15】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
			Me.s.	Me So2
	\ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Ms SO	
O.t.	<b>8</b> - <b>z</b> ∕ o		± boo	OMe Soz
ه کړک	Q.	\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	C ) NO	F bog
o N O			OMe So	
	\\ \_{\bullet}^{\bullet}\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	Me ~	S <sub>O2</sub>	

[0103]

\* \*【表16】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A
Me J		Ne O		
Me O				
Ç,			S NO O	
<b>∂</b> °	Ne O		\$7	N S
ZI		S CENTRAL CONTRACTOR C		Q,
ew-w		S Z-Me		

[0104]

\* \*【表17】

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
C	OCF3	F <sub>5</sub> C \	Ç¥ F ∘	Mo Me
C\f	<b>₹</b> }:	FR C	€	Me Br 0
C,	Me		OCF <sub>3</sub> O	
OMe		Me O	\$ 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	a <sub>Q</sub> ,
	<b>48</b>	§ <b>}</b> °		
CX or,	F >= 0	OM6 O	F + + 0	0)*

[0105]

\* \*【表18】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>€</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>€</sub> A
OCY			Me So	Me So
	CHANGE OF THE PROPERTY OF THE		Me Soca	<sup>□</sup> \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
(),i			So <sub>2</sub>	OMe Soz
و الم			م من	F SO2
N. Ma		- D	CY SOZ	
	Me o	Me No	Cyso,	So <sub>z</sub>

[0106]

\* \*【表19】

R <sub>c</sub> A	R₄-A	R <sub>I</sub> -A	R <sub>€</sub> A	R₄-A
Me Y		Me Me		
Me A				
Ö	THE COLUMN		Me o	°
O,	Z-39	MB O		
o L		) ZI		
o Name o		S 2- Me	ZI O	

[0107]

\* \*【表20】

R <sub>c</sub> A_	R <sub>4</sub> -A	R_A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Ç	OCF <sub>3</sub>	Ş	<b>F</b>	Me Me
C Ma	ĕ }°	\$ D	5	Me Br O
Ç		₹ > °	OCF, O	g \_0
OMe OMe		Me Me o	9 9 9	
<b>\}</b>	MeO			
Ç,	<b>*</b> O	OMe OMe O	F + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	000

[0108]

\* \*【表21】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>i</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
			Ma <sub>s</sub>	Me oz
₩,	CH S		Mis Mis So	م م
O.	N I O		and the second s	OMe So
o Lind		<b>&gt;</b>		F SO
o No o		Dy	OM6 SO2	
٠٠٠	N O Me	*~\	C S	

[0109]

\* \*【表22】

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	. R <sub>c</sub> -A
Me II		Me O		
Me O				
○ <sup>k</sup>			Me Co	
O.	Ma O	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	s o	N S
o The		ET CE		Q i
o Ne o		S Ne O		

[0110]

\* \*【表23】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Q	C COCF,	FSC	ÇF F ₀	Ma Ma
C Mo	C of o		OF <sub>3</sub>	Mg O
3	Ma Co		OCF, O	a Carlo
		Me O	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
\$\circ	MeO C	2 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	a → → o	
\$°	<b>\</b>	OMe	F F	0

[0111]

\* \*【表24】

R <sub>G</sub> A	R <sub>4</sub> -A	Pl4-A	R₁−A	Fl <sub>C</sub> A
			Ma. S.	Me 3/2
			Ma Ma	م م
\	\_z_3		We on the contract of the cont	OMe O2
\		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	g boo	F So
\			OMe OMe	CO <sub>Š</sub>
	Me Co	Me N	C book	

[0112]

\* \*【表25】

R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	RrA	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A
May		Me o		
May O			\$\times_{\time	
Q.	HZ DO	3	S N	
O.	Ne O			200
o H o		D ZZE		
O N May O	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	S 2-Me	THO O	

[0113]

\* \*【表26】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A
	C√∞F <sub>3</sub>	F <sub>5</sub> C	₽ F	Me Me O
***	ĕ <b>&gt;</b> °		± 30°	Ma Br
م ا	Me C	¥ > 0	OCF <sub>3</sub> O	
CYCM6	a Co	Me Me	94 94	
\$\circ	Meo C	\_\_\_\_\_\_\_\_\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		
<b>&amp;</b>	F \$ 0	OMe O	F + 0	<b>\}</b>

[0114]

\* \*【表27】

R <sub>c</sub> A	R <sub>€</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>€</sub> A	RrA
			Me, s	Me So
	ZZE O		Me So	
	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Me So <sub>2</sub>	OMe Oz
، کیک ایک کیک			Son A	F Soot
B-2		-	SOC SOC	O So
		Me N	C Soci	Q indi

[0115]

\* \*【表28】

RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>a</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Ma Y		Ne O		
Me O				⟨S <sub>o</sub>
O.	12 0=		S N	NO NO
0	<b>F</b> -z√)		\$ > 0.	T <sub>e</sub>
NE CONTRACTOR		S NE O		Qj
o √N Me O		S No O		

[0116]

\* \*【表29】

- B A		D A	R₅A	R <sub>a</sub> -A
R <sub>c</sub> A	FL-A  OCF-S	R-A F-C	F F	Me Me O
C Min	C\chi_OH		t;	Ma Bi
	Me C		OCF <sub>3</sub> O	
CMe			₹ <b>}</b> =°	
<b>\(\)</b>	MeO C			$\Theta$
CY <sup>cr</sup> s		OMe O	F F	<b>\}</b>

[0117]

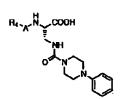
\* \*【表30】

101

R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
			Me.s.	₩ \
	ZH O		Me Me Soz	G 200
	\_z\frac{\}{2}		We So <sub>2</sub>	OMe S OMe O <sub>2</sub>
، کیا ا			Sole B	F Oz
o N O		D,	OMe S O <sub>2</sub>	
		Mo~N	CJ <sub>S</sub>	C Soci

[0118]

\* \*【表31】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>c</sub> A	. R <sub>4</sub> -A	R₄-A
Me V		Ne o		$\Diamond$
Me O				
Ö	#Z		S O O	,
O.	Z-Me O			S O
ميل ا		Çz±		Qj.
o Ne o		\$\frac{1}{N-\text{M}}		Ç

[0119]

\* \*【表32】

R <sub>6</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R₄-A	R <sub>f</sub> -A	R₁A
Q	O oces	F& C	Ç, F	Me O
MB O	ĕ }°		CF <sub>3</sub>	A BY
C <sup>c</sup>	0		OCF <sub>3</sub> O	
OMta		Me o	OH O	
	MeO C	م کے م		
CF <sub>3</sub>		OMa OMe O	# <del>*</del>	

[0120]

\* \*【表33】

(55)

RcA	R <sub>4</sub> -A	Fl <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
			Me. So	Me So2
			Me Me	g
();	8-2√ 0		Me so	OMe OMte O <sub>2</sub>
			ر مرا	F 02
o N O		Dy	OM <sub>B</sub>	
	√2 o	Me~ H	C So	

【0121】 \* \*【表34】

RrA	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>4</sub> -A
Me U		Ne o		
Me O		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		S O
	CN C			200
O.	Z-Me O	C No Ne		
° Th				Opp of the second
O NAS · O		S 2-Me		

[0122]

\* \*【表35】

R <sub>c</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Q	OCF3	F,C C	¥ 2°	Me O
Me o	ĕ, o		Ğ5°	, B
Ç		\$ \rightarrow \cdot \cdo	OCF <sub>3</sub>	
C)Me	\$	¥ } 0	OH OH	
<b>*</b>	MeO S	0 0 0		
C Crs		OMe O	F + + 0	000

[0123]

\* \*【表36】

RrA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	ReA	R <sub>c</sub> A
O C'			Me , So	Me Soz
$\infty^{\ell}$			Mo Affe	G So
Ç;	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Jae so	OMe Oz
	\_ \{\rightarrow} \}	\ <u>`</u>		F SO2
0 × × × × × × × × × × × × × × × × × × ×		D,	OMe S <sub>2</sub>	00 <sub>6</sub>
		**************************************	Cy So	

[0124]

\* \*【表37】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	I R₄-A	R <sub>c</sub> -A
Me Y		Me O		
Mie O			\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	S
	DE O		S N	
<b>○</b>	N-He O		\$7	es o
		S CE		Q i
o - we		S No	C <sub>n</sub>	

[0125]

\* \*【表38】

R <sub>C</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A
Q,	C coors	F <sub>s</sub> C C	F	Me Me O
CY.	<b>₹</b>		GF <sub>3</sub> O	Br O.
Ç	Me	£ 000000000000000000000000000000000000	OCF, O	G C
<b>*</b>	٥	Me Me	9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9	
<b>*</b>	MeO C	م ا ا	a \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	
C,	F >> °	OMe O	F + + 0	\$

[0126]

\* \*【表39】

R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A
			Me_SOz	Mg Oz
			Me So2	a de
-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\	\$-₹ 0		So <sub>2</sub>	OMe OMe OZ
		0	C Society	F 300
o - Ade			CMa So <sub>2</sub>	
		Me~ H	C So	

[0127]

\* \*【表40】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	Ĥ <sub>4</sub> -A
Ma U		Me O		
Me Me O				C <sub>3</sub>
Ç,	å å å		S N Me	
$\Diamond$ °	Me O		S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	es o
		) ZI		Q i
O de Ma		2-M		

[0128]

\* \*【表41】

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
	C oc∓,	F <sub>F</sub> C O	ÇF F 8	Me Me O
₩ <sub>e</sub>	₹ }°		G. O	Men Br o
C.	Ma Co	\$ \$	OCF <sub>3</sub> O	a La
<b>*</b>		Mg o	\$ -5 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6 -6	٥٥
<b>*</b>	Meo C	چ چ	g + 30	
C,	F 0	OMe O	F F O	000

[0129]

\* \*【表42】

R <sub>(</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	RcA	RcA
			Me. S	Me So
	A A		Me Me	3 mo
();	2-3		No.	OMe So
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Solar B	Ş, So
O Ne		D,	CY Solve	
	Ne Co	Me N	C .	

[0130]

\* \*【表43】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> A
Me Y		Ne o	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
Ma O				
ް.			Me O	
<b>∂</b> °	Me O			o Company
		g Z <sub>Σ</sub> π		Q,i
O eM		S Z-Me O		

[0131]

\* \*【表44】

R <sub>€</sub> A	R₄-A	R₄-A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A
	ÇÇ∝F₃	F& O	Q,	Me Me
Ma	C → oH		GF <sub>2</sub> O	**************************************
	Ma Co		OCF <sub>3</sub> O	a Co
OMe	a Coope	Ms o	\$\frac{1}{2}\$	
C\f	MeO	<b>\}</b>	a \_ 0	
CF <sub>3</sub>	<b>\\</b>	OMe OMe O	F +	Q

[0132]

\* \*【表45】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
			Me.s	Ma So Me Oz
∞,	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		3 \nO'	
O,i	2-9	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	MB SO2	OMB OMB O2
ه کیا م				ь ) робу
o No O		Dy	OMe So	$\bigcirc$ $\S_i$
	Me O	Me^\	C S	

[0133]

\* \*【表46】

RA-<sub>A-</sub>N COOH

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me Y		Z O Me		
Me O				S
○ F	DEZ O		S NO O	05
O.	Me o	Me Co		s o
، پار		ST NE		
o Ma O		S No o		

[0134]

\* \*【表47】

R <sub>c</sub> A	R₄-A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	RrA
Q	C√∞cF <sub>8</sub>	F.C.	<b>\$</b>	Me Me
CY <sup>M®</sup>	ĕ }°	\$2 C)	GF <sub>3</sub> O	Br 0
₹ <b>}</b> °	<b>)</b> =0	¥ o	OCF <sub>3</sub> O	a Co
CMe Common		Ma Ma	₹ ************************************	
~ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	Meo Co		G 0	
Ct.	FÇÇ	OMe O	F	<b>⇔</b>

[0135]

\* \*【表48】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>r</sub> A	RcA
			Me , So	Me Soz
			Ma boo	σ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
Oi	Z¥6		Me So2	OMe So Z
o A o	\ \\ \\		$\mathcal{L}_{\mathcal{Q}^{n_{i}}}$	F Sog
o No		Dr	SOW OWO	S,
	Me O	Me~	CV <sub>SO<sub>2</sub></sub>	S <sub>O<sub>2</sub></sub>

[0136]

\* \*【表49】

139 -

R <sub>C</sub> A	Fl <sub>4</sub> -A	RrA	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
Me O		N O O		
Me O				<b>₹</b>
Ĉ,	**************************************		Me O	,
	Ne o	\\o		N S
ZH C		g ≥ z z z z z z z z z z z z z z z z z z		
O Mg O		%		

[0137]

\* \*【表50】

RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Q,	\$		+	Me O
CT <sub>0</sub> <sup>Me</sup>	$\overline{b}$		5 6	Me Br 0
C C	Me Co		OCF <sub>3</sub> O	G C
OMe		Ma Ma	₹ } ₹	
C o	MeO.	<b>2 → 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3</b>	a C	
C of	F\$	OMe O	F F	

. [0138]

\* \*【表51】

R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>a</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
			Min , SO	Me you
			Me Me	5 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
O,i	N N O		Mo So <sub>2</sub>	OMe O <sub>2</sub>
۰	\ \{\bar{\}}	\ \	Son Son	F 300
o ✓ N O			OWe Owe	
	Z 0	Me^ E	Cybo <sub>2</sub>	S S S S S S S S S S S S S S S S S S S

[0139]

\* \*【表52】

RrA	RrA	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
Ma J		CN O Me		
Me O				
O.			S Z O	
O.	₩. z. )			N Co
۰۲۲				Q i
o Ne o		S Z-Ma		

[0140]

\* \*【表53】

R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>€</sub> A	R <sub>4</sub> -A
Q	OCF <sub>3</sub>	F <sub>5</sub> C	F F	Me Me
€ Me	₹ }°	\$\rightarrow{\righ	GF.	Mo Br
CÇ*	. Se	\$ -0	OCF <sub>3</sub> O	G C
OMe		Me Me	\$\frac{2}{4}\$	
ÇÇ, F	MeO C	<b>₹</b>		
CF3	FQ-0	OMe O	F +	

[0141]

\* \*【表54】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>c</sub> A
			Me S O <sub>2</sub>	Me S Me O <sub>2</sub>
			Ma Soo	CI C
\rangle.	Z- Alig		Me so <sub>2</sub>	OMe Soz
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		α \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	F St
E-Z-O		D,	SON SON	<b></b>
		Me~ N	المارية	

[0142]

\* \*【表55】

Fl <sub>4</sub> -A	R₄A	RrA	ReA	R <sub>4</sub> -A
Me V		Me S		
Me Ö				
Ö	#Z		S Z O	
O.	€-z-}	AMB O		*s
		ST ST		
o Ne o		% €0		

[0143]

\* \*【表56】

RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Q	C octs	F,C,C	<b>\</b>	Me Me O
CY <sup>M</sup>	ĕ,		e e	Br o
Ç			OCF,	
OMe		Me Me	<del>\$</del>	
<b>*</b>	MeO C	<sup>□</sup>		
CF.	<b>*</b>	OMe O	F F F	

[0144]

\* \*【表57】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	RçA	R <sub>C</sub> A
			Me s	Ma Oz
W.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Me wo	σ ) <sub>νο</sub> σ
);	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Me Oz	OMe O2
O THE O			Sal B	F O <sub>2</sub>
O N O			SQN OWN	
	\	Me ~ E	المام ا	

[0145]

\* \*【表58】

R <sub>t</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	Fl <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me		Ma O		
Ma Me O				
Ö	==<		Me Company	
O.	Z-Me O			N S
o H L	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			Qr.
Ma o		S Ne o	ZH O	

[0146]

\* \*【表59】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	RcA	R <sub>t</sub> -A
0	CY <sup>OCF3</sup>	F& C	<b>*</b>	Me Me
	CV <sup>OH</sup>		£ > 6	Mig. Br O
B	Mo	₹ > °	OCF <sub>3</sub> O	
***		Me o	\$ \$ \$	OQ
چ د	MeO C	3	g	
٥	£ > 0	OMe O	F	<b>⇔</b>

[0147]

\* \*【表60】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
OO'			Me. S	Me So <sub>2</sub>
	ZE C		Me Me	G wo
O.			Me boo	OM6 OZ
			00° C	F SO2
<b>F</b> .z		D,	OMe So	
	Mg O	Me~	Ç, So, So, So, So, So, So, So, So, So, So	

[0148]

\* \*【表61】

163

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Ma		Ne o		
Me O				
\[\rightarrow\end{array}\]	THO O		S O O	
Q	<b>2-4</b> 0 ○	Ne Co		₹ <sub>s</sub>
ه کیا گ		a ZE		
o Me o		S Me	ZH O	

[0149]

\* \*【表62】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>c</sub> A	R <sub>t</sub> -A
Q	C COCF3	Fac C	ÇF F S	Me Me
<b>*</b>	ОН	\$\rightarrow \( \rightarrow \)	± 3° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5° 5°	
	Me	HO	OCF <sub>3</sub> O	a Ch
Othe		3 <u>-</u> - 0	₹ ₹	
	MeO	~ } 0		
CT <sup>CF3</sup>	<b>F</b> O	OMe OMe	F + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	

[0150]

\* \*【表63】

R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
O C Y			Me.s√ O₂	Me you
	CH O		Me Me	G Jud
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	\_z.\frac{\}{2}		Ma SO <sub>2</sub>	OMe So
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	S Jod	L Joo
O A S		(1)		
		MB \	CV <sub>S′</sub>	S Joon

[0151]

\* \*【表64】

R4-A-N COOH

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>s</sub> -A	B-A
Ms V		MB O O		
Me O	o No			
Ç	) J	3	2 0 8	
O.	N-H O	Me Services		**************************************
04 H		s Z Z		Q i
o Ne o		2- <b>M</b>	ZH O	

[0152]

\* \*【表65】

R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A
Q	C ocea	F <sub>s</sub> C C	Ç, F	Me Me O
Me	ĕ <b>├</b> ०		CF <sub>3</sub> O	**************************************
C\cdots	<b>M</b> • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	HO	OCF <sub>3</sub> O	g 200
<b>()</b>		# o	₹ } ₹	
<b>*</b>	MeO C	2 2 3		
کی د	<b>\</b>	OMe OMe O	£ >	03°

[0153]

\* \*【表66】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>f</sub> A	R <sub>4</sub> -A	Fl <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A
			Me. 9	Ma S <sub>2</sub>
			\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	G Soon
\ \ \ \ !	<b>€</b> -≈	\_>.8 \_>.8	<b>₹</b> 000	OMe So OMe O2
	\ \{\bar{\}}	\\ \{\}	G Sugar	F So2
§2			OMB SOC	$\bigcirc$ $\delta_{z}$
	Me O	M-\"\"	C Solve	

[0154]

\* \*【表67】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R₄-A	R₄-A
Mrs. U		N O	₹ <u>\</u>	
Me O				
Q.			S NO O	
O.	Ne O			N O
مي		o Szz €0		On the second
O N Me O		8 - X = 0		

[0155]

\* \*【表68】

RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	RcA	R <sub>4</sub> -A
Q	OCF,	F <sub>5</sub> C C	<b>*</b>	Me Me
C Mo	₹ >= 0	F,80 >> 0	ÖF3 ÖF3	Me Br O
Q°,	Me	\$ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	OCF <sub>3</sub> O	a Caro
OMe		Me o	₹ ₹	٥٥
	MeO	<u>م</u>	a + a	
CF <sub>3</sub>	<b>*</b> \( \rightarrow \)	OMe O	F	( <del>}</del>

[0156]

\* \*【表69】

R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R₄A
			Me.S	Me So
CO,	ZH O		Me Sno	G Joo
O.i.	Z4g	\$°≈ \$°°≈	Me So	OMe S <sub>2</sub>
			Co.	F SO2
o Ma		Dr	OMe S O <sub>2</sub>	
	Ne o	Me No	ÇŞ <sub>S</sub> ,	

[0157]

\* \*【表70】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Me O		N O		
Me O				Q o
O.	SH S		Me Ne	
	Z-3	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
		ST CE CO		Q i
O Ne O		S N Me O	The second	

[0158]

\* \*【表71】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> -A
Q	CY COCF,	FxC	F	Me Me
CY <sup>Me</sup>	CT <sup>aH</sup>	F <sub>5</sub> CCC.	CF <sub>3</sub> O	Mrs Br O
٥	Me C	HO C	OCF <sub>3</sub> O	a C
CYCOMO		Me Me	£ + 0	
<u></u>	MeO	م م ج	CI C	
CF <sub>8</sub>	FO .	OMe O	F F O	\$

[0159]

\* \*【表72】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	D A
O CH			Me s O₂	R <sub>4</sub> -A
O.			Me mo	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
O.	Z-36	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me So	OMe OMe Oz
. A			C So	F Soc
O NA		Dr	CT OMS	
, , ,	Ne o	m~\	CT <sub>E</sub>	€ Sol

[0160]

\* \*【表73】

187

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>c</sub> -A
Me		Ne O		
Me O			\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	<b>Ç</b> s → °
O.	A S		S N O O	0.00
O.	Na o	Ne O		0
o Li		DET O		
o N Me O			Zzz o	

[0161]

\* \*【表74】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R₄-A
Q	C√∞F,	F <sub>5</sub> C	Ç F °	Me O
CY™®	OH O		CF <sub>3</sub>	Ma As
Ç	Me C	€ <b>\</b>	OCF,	a Za
Chile	c C	Me o	9 H	
	MeO C	2	g → → o	
C*,	<b>₽</b>	OMe O	F + + 0	2

[0162]

\* \*【表75】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A
			Me <sub>s</sub> s	Ma So 2
œ,	ZEE .		Me wo	α , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
O.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Me So <sub>2</sub>	OMe O2
، کم ایک	4	\ \-	200 D	F SO2
o Z de			OMe So	O Sí
		Me~ H	المام ا	

[0163]

\* \*【表76】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
Ме		Me O		
Me O				
<b>□</b>			S N O	
\$	98-Z- 0 O			N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
0 H 0		TI O		
o Ne o		\$\frac{1}{2-\text{Me}} \text{0}		

[0164]

\* \*【表77】

R <sub>4→A</sub> -Ñ-Ţ	COOH	)
R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	RcA	RrA
	OCF,	F <sub>5</sub> C O	<b>+</b>	Me Me O
C .	OH OH		CF <sub>3</sub>	Hr o
C,	Me	¥ 0	OCF <sub>3</sub> O	a Co
COMO		Me Me	<b>₩</b> 0 € 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	
C F	Meo C		G + G	
(\$\)	F >> 0	OMe O	F + + 0	

[0165]

\* \*【表78】

R <sub>C</sub> A	Ř <sub>ď</sub> -A	. R <sub>4</sub> -A	R <sub>€</sub> A	R <sub>c</sub> A
OC,			Mo. s	Me boy
	ZH C			g 300°
Oi	<b>g</b> .≤√3	Çs. Çs.≤ Os.	Ma No	OMe SO <sub>2</sub>
، کم ا			Sol B	F 000
o N		De	OMe	O) số
	<b>M</b>	<b>**</b> ~	C <sub>v</sub>	

[0166]

\* \*【表79】

R <sub>c</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Ма		Me O		
Me O				
O.	(H)		S N O	0 0 0
Q.	<b>E</b> -₹			N S
۰۲h	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	مر کتا		المحادث المحاد
o N Me O		S No		

[0167]

\* \*【表80】

R <sub>c</sub> A	R₄A	RrA	RrA	R <sub>f</sub> -A
٥	C√∞F <sub>3</sub>		<b>-</b>	Me Me o
Ms o	<b>₹</b> }∘	F <sub>2</sub> ,00	کی کے ق	
C a	, S	€ <b>&gt;</b> -°	OCF <sub>3</sub> O	
C COME	<b>\</b> \[ \] \[	Me o	₹ } ₹	
CT <sub>F</sub>	MeO		σ σ σ	8
Ç,	<b>F</b> \$\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{	OMe O	F + + 0	

[0168]

\* \*【表81】

R <sub>f</sub> -A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
			Me s	Me Oz
	Sh. S		Mie So2	Q 200
Ċ,	\$ . \$ 0		So.	OMe Og
o H		<b>*</b>	C ho	F SO2
o No		D,	OMe S O <sub>2</sub>	
		we^~××	C Solve	

[0169]

\* \*【表82】

R₄A	R <sub>4</sub> -A	Ř∉A	RcA	R <sub>c</sub> A
Me		Ne o		
Me O				√s o
₽,	=={\)		**************************************	0. The state of th
O,				N S
o Li				Q i
O MB O		S Z-Me	The state of the s	

[0170]

\* \*【表83】

R <sub>c</sub> -A	R₄A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Q	\$\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Esc. Co	Ç,	Me O
S, No.	<b>₹</b> }°	F\$.	₹°	# o
Cǰ		÷ > 0	OCF, O	
<b>⊘</b> .		Me o	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
<b>\</b>	MeO			8
ر م	F\$\(\sigma\)	OMe O	F + 0	<b>⇔</b> °

[0171]

\* \*【表84】

R <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
OC,			Me. S	Me or
S.	CH S		Me ono	g )00°
O.i.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Soo €	OMe O2
o Ha			C Soc	F So
%-z-√			OMe S O <sub>2</sub>	O só
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me~	CJ <sup>F</sup>	S) boo

[0172]

\* \*【表85】

211

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R₀A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me y		Ne O		
Me O				
Ş	CZZ O		S Ne O	No.
0	Z-Me			N N O
ه ۲۲		ST SEE		
o Me o		S Ne O	(Ho	

[0173]

\* \*【表86】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>d</sub> -A
Cy	ÇÇ∞F3	F <sub>3</sub> C O	¢ F	Mie Me O
CY <sup>Mo</sup>	O <sup>ŏ</sup> T		<b>E</b>	
CÇ,		\$ \rightarrow \( \)	OCF <sub>3</sub> O	م کے ہ
C Come	° کې	Me o	\$\frac{2}{5}\$	
Ĉ,	MeO.	2 30	a + + 0	
ي م	<b>*</b>	OMe	F + + 0	( <del>)</del>

[0174]

\* \*【表87】

R <sub>C</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	RrA
			Me S	Me Oz
W,			Me Nie So	
Oi		\$°Z	SOG SE	OMB ON
و مراکب	Q, %		Out 2	F mo
o N O		Dy	OMe S <sub>O2</sub>	
\ \ \ \ \	No.	Me N	C F So	(A) hot

[0175]

\* \*【表88】

RrA	R <sub>4</sub> -A	FL-A	RcA	R <sub>c</sub> A
Mo		Me O	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
Me Mta O				
Ö	SH SH		Me O	
O.	Ma O			N S
٥٢٦				or i
o ew		S Ne O	T <sub>zz</sub>	

[0176]

\* \*【表89】

219

Fl <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	Fl <sub>4</sub> -A	_R <sub>r</sub> -A	R <sub>r</sub> A
C	OCF <sub>3</sub>	FaC O	CY*	Me Me
C Mo	C\subset		& \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	C Man
C c	Me C	£ 000	OCF, O	a Ç
COME		Me Me	OH OH	Q <sub>Q</sub> ,
€ C	Meo C	° → °	a $+$	
CF <sub>3</sub>	F\$>0	OMe	F + + 0	

[0177]

\* \*【表90】

R <sub>r</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>r</sub> A
			Me S	M <sub>B</sub> O <sub>2</sub>
			Ma Me	G So
O,i	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		So <sub>2</sub>	OMe O2
ه کې		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	\$\\ \dots	L mo
o N Me		Dy	OMs SO <sub>2</sub>	O só
	Me O	Me~ J	کی مور	Shoo

[0178]

\* \*【表91】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	RrA	R <sub>c</sub> -A
Me		Me O		
Me O				
Q.	, A R		S Z O	
Q.	Z. Ma O	Nte O	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	*S
و ا		ST CH		OF.
O N O		S No O		

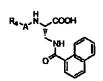
[0179]

\* \*【表92】

R₁A	R <sub>€</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>c</sub> A	R₁A
C,	OCF.		L 20	Me O
C,	ĕ >°	Free	5	M Br
Ç,	Me	E C	OCF <sub>3</sub> O	
COME	°C,	Me O	A o	
O.	MeO C	2		
C) of,		OMe O	F + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	( <del>)</del> -

[0180]

\* \*【表93】



RcA	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A_	R <sub>c</sub> -A
			Me.s/	Me 502
			Me Solve	C Soon
O,	N il	Soz Soz Soz	Se mo	OMe S <sub>2</sub>
			ر مورد مورد	F Soot
o Andrews			OMe S' O <sub>2</sub>	
	N O	Ms~ I	CV <sub>g</sub>	S Soci

[0181]

\* \*【表94】

229

R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Ma	\{\rangle \}	9 - z - 0		<b>\</b>
Ma O				
○ ţ	CH A		NIs O	
O.	Me 0			8
مهم		∑z±		
o Ne o		ST NHO O		

[0182]

\* \*【表95】

R <sub>t</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A
	C√∞r,		+	Me O
Me o	<u>ه</u>	**************************************	CF <sub>3</sub> O	Br O
C c	Me C	\$ \rightarrow \( \text{\chi} \)	OCF <sub>3</sub> O	a Cha
OMe	° C	Me o	\$\frac{9}{4}\$	
C\( \frac{1}{6} \)	MeO O	2	a Ca	
CF <sub>s</sub>	50	OMe O	F	Q

[0183]

\* \*【表96】

R <sub>c</sub> A	R <sub>a</sub> -A	RcA	R <sub>t</sub> -A	R <sub>c</sub> -A
			Me , S	Me Oz
	Ç <sub>NE</sub> ~°		May Soot	C S <sub>2</sub>
O.i.	Z-48		Se Soo	OM/s O <sub>2</sub>
		\ <u>`</u>	a Joo	F So
o Z N		Dy	CY SO2	
	Me O	Me~"H	C Son	() Just

[0184]

\* \*【表97】



H <sub>4</sub> -A	R <sub>F</sub> A	R⊢A	R <sub>4</sub> -A	R₄A
Me J		EW CONTRACTOR		
Me O				\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
Ö	CH C		S NO	
O.	Z-Mag O			
و <del>ل</del> ا ا		TZI O		O ZET
0 L		S Ne o		

[0185]

\* \*【表98】

R <sub>a</sub> -A	RcA	R <sub>4</sub> -Ä	R <sub>4</sub> A	RcA
Q	CCF <sub>3</sub>	£ O	<b>\</b>	Me Me O
C No.	ĕ }		Gr. o	¥ >0
CÇ"			OCF <sub>3</sub> O	
OMo O		85 O	£ \	
F .	Meo	. 0	a C	
C Cr.		OMe O	F + + 0	( <del>}</del> )

[0186]

\* \*【表99】

R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> -A	RcA	R <sub>r</sub> A_	R <sub>4</sub> -A
		\{\circ}^\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me SO2	Me So 2
			Me wo	C Soci
(),i	N. Ho		We so	OMe Oz
، ک <sub>ل</sub> یا		OY;	C so	F Sol
o No O		Dy	OMe	
	Ma O	Me~ II	C <sub>§</sub>	Son Son

[0187]

\* \*【表100】



R₄-A	R₄-A	R <sub>c</sub> A	RA	R₄-A .
Me Y		N <sub>B</sub>		
Me O				
\(\sigma\)	SH S		Me O	
O,	N. Me			NT S
od ,		å ZEE		or i
O Mile O		S S S S S S S S S S S S S S S S S S S		

[0188]

\* \*【表101】



R₄A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>C</sub> A	R₄-A
	OCF <sub>s</sub>	Fac	<u> </u>	Mo Me O
<b>™</b>	OH OH	F-8 0	ČF, C	Bu O
CC°			OCF <sub>3</sub> O	
C COMMO		Me o	OH OH	
<b>○</b>	MeO	C) a	a Ci	
CT <sub>3</sub>	5	OMe O	F	

[0189]

\* \*【表102】



R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>r</sub> A	RCA
			Ma. S.	Me Oz
			Ma Ma So Oz	
	\_z\frac{2}{3}		Ma Son	OMe So
o Ti	\ \ \ \ \	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	g	, po
o Ne O		D.	OMa	
	Mar o	Me T	So <sub>2</sub>	Shoot I

[0190]

\* \*【表103】

248



R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>e</sub> A	R <sub>c</sub> A_	R,-A
Me				
Me O				
Q.	SH S		Me O	20
Q.	Ne O	Me o		Z 8
۰۲		√ Z=±		المحر
ON Me O	200	ST NO O		

[0191]

\* \*【表104】

R <sub>t</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>t</sub> -A
	OCF <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> C C	Ç,	Me Me
<b>*</b>	C To		CF <sub>3</sub> O	Me Br
Ç,	M <sup>®</sup> C	₽0 O	OCF <sub>3</sub> O	a Car
OMa		Ma Ma	₹ <b>}</b> ₹	
	MeO O	\$\\ \rangle 0		
CT <sub>3</sub>	\$	OMe O	F + + 0	\$

[0192]

\* \*【表105】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>€</sub> A
			Me.s	S O2
			Me So	G Social Care
O.		(\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	* boo	OMe O2
		3		F SO2
o No O		D'e	OMe So	
\ \ \ \ \	N O	Me~	C F	Q

[0193]

\* \*【表106】

RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A .
ble o	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	Ma O		
Me O	o Z			
\(\frac{1}{2}\)	CH C		o company	
Q,	G em	C No.		0
o Li		ڳ ڳ		
o N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	The second	

[0194]

\* \*【表107】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	ReA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
	○ CF <sub>8</sub>	FC	Ç↓ F , 8	Me Me
C Me	C\subseteq	£ 0	CF, O	# S
C,		£ 0	OCF <sub>3</sub>	
C OMO	٩٥	Me o	OH OH	
CJ <sup>F</sup>	MeO C	م کے د	a Ci	
CF <sub>3</sub>	<b>C</b>	OMe O	FYF F	Ş

[0195]

\* \*【表108】

R <sub>f</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	RcA
			Me So	Me O <sub>2</sub>
	CH ~ S		Me Soo	
),i	ZMB		\$ boo	OMe O2
o H		<b>\</b>	C bo	F Oz
ON O		Dy	OMe So <sub>2</sub>	
	Ne o	MB ~ E	المارية	Spoot Spoot

[0196]

\* \*【表109】

259

R <sub>4</sub> -A	R₄A	FL-A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Ме		Ne o		
Me O				
\(\rangle\)	SH S		Me S	
Q,	Me O			
o Lik		\$ <b>1</b>		O SEE
o N Me O		S No 0	ZH O	

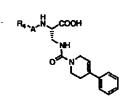
[0197]

\* \*【表110】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
0>.	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	F. C	<u></u>	Me O Me
***	₹ }		\$ 36	B <sub>I</sub> o
C a	Me C		OCF <sub>3</sub> O	
COMe		\$ 3	₹ } ₹	
CT <sup>F</sup>	Meo	+		
رگ	<b>F</b>	OMe O	F	\$

[0198]

\* \*【表111】



R <sub>4</sub> -A	R₅A	FL-A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> -A
			Me So	Me Öz
	Ch.		Me Ale	C Son
O.	M <sub>B</sub>	<b>\$</b> \$°₹	So <sub>O2</sub>	OMe OMe O <sub>2</sub>
	O T	O,	C c	F
O N O		Dr	C S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	O So
	N O		OF S	

[0199]

\*30\*【表112】

R <sub>r</sub> A_	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R <sub>(C</sub> A	R <sub>c</sub> A
Me V				
Mo O				
\[ \sqrt{\range} \]	Ĉ, Å		S N O	
Q,	N. Me O	Me o		
۰۲		را ا		OF ZEE
o N Me O		S- No O	The state of the s	

[0200]

\* \*【表113】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	RcA	R <sub>c</sub> -A
Q	C√∞F₃	\$ \\ \rac{1}{6}	Ç,	Me Me O
Ma O	o to the state of		Ğ., G.	Ma Br
C C	Me		OCF <sub>3</sub> O	
COMe	a C	Me O	9 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 - 5 -	
	MeO	\$\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{		
CF <sub>3</sub>	<b>\</b>	OMe O	F + 0	

[0201]

\* \*【表114】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
			Me.s.	Mte O <sub>2</sub>
	\ \rangle e		Ma So	G So
O.i.	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		So <sub>2</sub>	OM/B OZ
o L		\{ \}	S Joseph	F So <sub>2</sub>
o No O		D,	OMa So <sub>2</sub>	O Sí
	Me o	Me~H	Ç, Š,	

[0202]

\* \*【表115】

R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	FlcA	RrA	R <sub>c</sub> A
Me J		Z-C		
Me Va				⟨S⟩°
Ö	C R		Me O	0.2
	Ne o			
مک <sub>ل</sub> ا د		SEE O		
O Me O		S Ne o	ZI O	

[0203]

\* \*【表116】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A
	\$	F.C. O	<b>*</b>	Me Me
§ >0	ĕ <b>}</b> ∘	E 8	5° → 5°	Me By O
	Me Co	\$ \$\)	OCF <sub>3</sub> O	α <del>\</del> = 0
COME	° Co	¥8	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
,	MacO C	م ا		Ø.
ري د د	<b>*</b>	OMe	F F F	\$

[0204]

\* \*【表117】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R₀A	R <sub>C</sub> A
	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )		Me S	Me Oz
$\infty$	CEE CO		Ma So	a jago
O.i.	N die		S boo	OMe So
o Lind	O, de	<b>()</b>	o bo	L SO
o Ne O		Dy	OMe	
	Me O	Ma N	CJ <sup>F</sup>	( ) bos

[0205]

\* \*【表118】

R <sub>a</sub> -A	R₀A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me Y		Ma Co		
Me O	\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\			
\(\rangle\)	) 		S No Me	
O.	N. e O	Me o		Po .
مراك مراك		ST CH C		
o N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		S N N O	ZH O	~ ~ ·

[0206]

\* \*【表119】

279

R₁A	R <sub>c</sub> A	Fl <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R₄-A
0>.	OCF.	F& CO	Ç F	Me O
CY <sup>Mo</sup>	OH.	3 0	£ 36	Br o
○ǰ	Me C	HE CO	OCF <sub>3</sub> O	
OMB	°C	Me o	₹ } ₹	
CT <sub>F</sub>	MeO C	( <del>)</del>	a + + a	8
CF <sub>3</sub>	<b>F</b> Q	OMe O	F F	\$

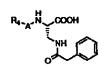
[0207]

\* \*【表120】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A_	RcA	ReA	RrA
			Me, S	Me Oz
	\ \ZE Po		Me Voo	σ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
\	\_z.\frac{2}{3}		So <sub>2</sub>	OM6 O2
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	C ho	F Soci
O N N			OMe So <sub>2</sub>	
		Me~	Cyco	So's

[0208]

\* \*【表121】



R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	RcA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>€</sub> A
Me o		Ne Me		
Me O				
Q.	CH S		Me O	
O.	M <sub>B</sub> O	Me do		
، کار ا		ST CH O		
o≠N Me O		S-Ne 0	Ch Ch	

[0209]

\* \*【表122】

R <sub>C</sub> A	R <sub>€</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>C</sub> A
	C√ocF₃	rc O	<b>*</b>	Ma Ma
C,	C√oH o o o o o o o o o o o o o o o o o o		5 3	
CÇ.	Me C		OCF <sub>3</sub> O	
C CoMe	° کې	Me O	₹ ***	
Q <sup>F</sup>	MeO C	2	a + a	
CT,	FO	OMe	F \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	( <del>)</del> .

[0210]

\*30\*【表123】

R <sub>4</sub> -A	R₀A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Me. Oz	Me So
			Me Syde	
O.	N ide	\\(\sigma_{\sigma}\)	Me So <sub>2</sub>	OMe Oz
o~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Q,	<b>\</b>		المراقع المراق
O N O			OMe So <sub>2</sub>	
٠٠٠	Me o	Me~ H	CT <sub>SO2</sub>	

[0211]

\* \*【表124】

RcA	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me y		No o		
Me O				
	T O D		Me O	020
O.	Me O			N S
و ا		S CA		
o Nie o		\$\frac{1}{2-\text{M}}	Zzz o	

[0212]

\* \*【表125】

R <sub>C</sub> A_	R <sub>4</sub> A	RrA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Q	OCCF <sub>8</sub>		<b>*</b>	Me O
We o	o o		5 3	
Ç	Ma	£ 0	OCF <sub>3</sub> O	
C)Ma		## \	₹ <b>}</b> =°	
<b>\</b>	M <sub>5</sub> O	\_\_\c^0		$\Rightarrow$
CF <sub>3</sub>		OMe O		0000

[0213]

\*30\*【表126】

R <sub>C</sub> A	R <sub>€</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>(C</sub> A
			Me SO	Me O <sub>2</sub>
	Ç <sub>E</sub> Co		Me So	G So
O.i.	N. Me	\$.\$ \$.\$ \$	Me SO2	OMe Oz
		<b>\\</b>	C boo	F 902
o No O		Dy	OMe S O <sub>2</sub>	
	Me O	Me∼"∏	Ç, S	A Soci

[0214]

\* \*【表127】

R <sub>c</sub> A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>C</sub> A	R <sub>F</sub> A
Me (		Me O		
Me O				
□	CH C		May 0	
O.	Z-Me O	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C		N O
o Li		ر <sup>ا</sup> ل ا		Op <sup>3</sup>
O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		S N H	The state of the s	(N)

[0215]

\* \*【表128】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>r</sub> A	R <sub>4</sub> -A
	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	F <sub>3</sub> C.	F .	Me Me O
C Man	ĕ}.		<b>E</b>	
ج ا	Me So		OCF <sub>3</sub> O	
ose o		Me O	\$ 0 0 0	
F o	MeO.	م ح د	a + a	
چې د		OMe O	F + + 0	

[0216]

\* \*【表129】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>c</sub> A	R₄-A
			Ma. S	Me O2
W,	\		Me Wo	CI OZ
O.i.	\_z\frac{\}{2}	\\g^{\circ}	So So	OMe Oz
، کرا م			م است	¥ Soo
o No O		Dy	OMe Soz	
	√N <sub>O</sub> O		C Son	Spor

[0217]

\*30\*【表130】

R <sub>C</sub> A	R <sub>4</sub> -A	RrA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A
Me Y				
Mie O				\$
O.	C <sub>E</sub>		Me of	0.5
).	<b>₹-</b> ₹			
ا ا		Zzz o		o j
o Ne o		S-Me o		

[0218]

\* \*【表131】

R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A	RcA
	OF,	F <sub>3</sub> C	<b>*</b>	Me Me
₩° °	<b>ĕ</b>	F <sub>2</sub> CO.	CF <sub>3</sub> O	Me Br O
C C	Me C	# O	OCF <sub>3</sub> O	
OMe	a O	Me o	OH O	
C F	MeO C	Ç,	a CI	
CF <sub>3</sub>	50	OMb O	F F	Ç

[0219]

\* \*【表132】

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>€</sub> A
			Mo. S	Me O <sub>2</sub>
			Me Me	G SO2
	NAS O	\\ \rac{\z}{2}.\text{8}'	3 SOC	OMe O2
			C Soz	F SO
o No O		D	OlMe S O <sub>2</sub>	O S.
	Ma O	Me~H	CV <sub>S</sub>	

[0220]

\* \*【表133】

F4-74-NH

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A	RrA	R <sub>4</sub> -A
Me		Me O	\$\tag{\n}\choose	
Me O				<b>₹</b>
$\Diamond_{\bullet}$	٥٩		Ne Ne	
$\Diamond$ °	\$ - ₹ · 0	Ma S		N S
ZH O		DEE CO		Q,i
O Ne O		S Ne O		

[0221]

\* \*【表134】

R <sub>4</sub> -A	₽ſ₽	RrA	R₄-A	R <sub>4</sub> -A
Q	OCF,	FC	F F	Me O
Me o	₹ <b>}</b> °	\$ <b>\</b>	± } ~	\$
C\c	Me Co		OCF <sub>3</sub> O	
OMe	م ک	Ma o	\$\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
٥	Meo	a → 6		
CF <sub>3</sub>		OMe O	# <b>&gt;</b>	

[0222]

\* \*【表135】

R <sub>c</sub> A	R <sub>t</sub> -A	R <sub>t</sub> -A	RrA	R <sub>4</sub> -A
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me-s' O <sub>2</sub>	Me Oz
S.	CH CH		Me wo	a jaco
O.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		Sod #	OMe Oz
	\ \ \ \ \ \ \ \	0	Co Soci	E Soo
N. Me		D;	OMe So	
		Me~\\	Ç, S,	(A)

[0223]

\* \*【表136】

R∢A	R <sub>r</sub> A	RrA	R <sub>4</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me )		No Me		
Ma O				
\$	CZE O		Me O	
	Z-¥e °			<b>1</b> s
o A		∑z±		
o Ne o		∑-Ma		<b></b> 0

[0224]

\* \*【表137】

R <sub>4</sub> -A	Ĥ <sub>4</sub> -A	RrA	RcA	R <sub>e</sub> A
Q	C√∞cF,	è C	<b>\}</b>	Me Me
Me o	ОН		8° → 6°	
C	Mo C		OCF <sub>3</sub> O	
OMe	a Coope	Me o	₹ } ₹	
CT <sub>r</sub>	MeO C	3	g \_0	
C,	<b>F</b> \$\infty\$	OMe O	F + + = = = = = = = = = = = = = = = = =	

[0225]

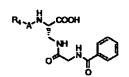
\* \*【表138】

317

<del></del>				
R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>c</sub> A	R₄-A	R <sub>4</sub> ∴A
			Mo. So	Me O <sub>2</sub>
$\bigotimes_{i}$	CH S		Me So	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C
\ \ \ \	N O		Ma So	OMe O2
	\rightarrow \( \rightarrow \ri	0	a soo	S SO2
Z-Me			OMo SSO2	
	Me O		Ç, Soz	

[0226]

\* \*【表139】



R₄-A	Fl <sub>4</sub> -A	R₄-A	R <sub>f</sub> -A	R <sub>4</sub> -A
Me H		N O O		
Me O				⟨\$\ \$\ 0
Ş	CH C		S Me O	N.O.
O.	N <sub>Me</sub> O		\$\frac{1}{2}\cdots	o Ce
o A H		ST O		
OZN Me O		S No O	)=0	

[0227]

\* \*【表140】

R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>C</sub> A	R <sub>c</sub> A	R <sub>C</sub> A
C	Cyces,	ÇÇ O	<b>*</b>	Mis Mis Mis Mis Mis O
CY <sup>Me</sup>	ot o	\$\rightarrow{\circ}{\chi_{k}}^{\circ}	5 20	S Br
C,	Mar Co	\$ ~~	OCF <sub>3</sub> O	a C
ОМе	a C	\$ ~ °	\$\frac{1}{2}\$	ag
C F	1400	2 300	a C	
CF <sub>3</sub>	<b>*</b>	ONNe O	F + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	000

[0228]

\*30\*【表141】

R <sub>c</sub> A	R <sub>4</sub> -A	R <sub>a</sub> -A	Fl <sub>c</sub> A	RrA
		\}^ \{\}	Me S	Ma Soon
			Me VnO	
O.i.	Z NA		So <sub>2</sub>	OMe OMe Oz
o Lind		<b>\</b>	G	F mo
O N I		Dy	OMe So	
	No No	<b>**</b> ~\\	CJ <sup>F</sup>	(A) bo

【0229】以下に式「で表される化合物(以下、例えば「式」で表される化合物」を単に「式」」のように表すことがある)の製造法を示すが、各化合物の製造法は、それらに限定されるものではない。また、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される

【0230】式Iで表される化合物のうち、l=0、m=1、n=1、Aが -C(0)-、Bが -NH-、 $R^i$ 、 $R^2$ がともに水素で表される式XIIIは、

### 【化37】

(式中、R⁴は、前記定義と同じであり、R³⁻¹は、R³ よる加水分解は、特に限定されないが、通常、0℃~室で表される基のうち、隣接するカルボニル基に対して窒 温程度の温度下で1時間~48時間程度反応させることに素原子で結合しているCy¹、−NR⁵R6又はNHC \*50 より行うことができ、その添加量は、通常、式XIVに対

# \*(O) R<sup>7</sup>を表す。) 式XIV

[0231]

【化38】

40

### XIV

(式中、R³-1、R⁴は、前記定義と同じ。)をメタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基で加水分解することによって製造できる。水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などの塩基による加水分解は、特に限定されないが、通常、0℃~室温程度の温度下で1時間~48時間程度反応させることにより行うことができ、その添加量は、通常、式XIVに対

して1当量〜4当量程度である。式XIVは、式XV 【0232】 【化39】

(式中、Ptは前記定義と同じで、アはクロロ基、ブロモ 基又は水酸基を表す。)と、式XVIから製造できる。

[0233]

【化40】

(式中、R3-1は、前記定義と同じ。)

【0234】式XVにおいて、アがクロロ基又はプロモ基の場合、式XIVは式XVと式XVIをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン、あるいはピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンなどの存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XVIの反応は特に限定されないが、通常、0℃~室温程度の温度下で1時間~24時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XVIとの混合比率(モル比、以下、特に断りがない限り同じ)は特に限定されないが、通常、1:1~2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量~4当量程度である。

【0235】式XVにおいて、ZIが水酸基の場合、テトラ ヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、 ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイ ソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3 級アミン存在下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミ ド(DCC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジシクロペンチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオ ロリン化物塩(PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオ キシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフル . オロリン化物塩 (BOP) 、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1-エチル-3- [3- (ジメチルアミノ) プロピ ル] カルボジイミド (WSC) などの縮合剤が用いられ る。これら縮合剤の添加量は特に限定されないが、通 常、式XVに対して1当量~3当量程度である。また、1-ヒ ドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等の添加剤を加え ることが、反応の進行に有利なことがある。

326 ± -4×...

【0236】式XIVは、式XVII 【化41】

H----R<sup>3-1</sup>

ХVII

(式中、№-1は、前記定義と同じ。)をジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、通常、0.5当量~2当量のジホスゲン、トリホスゲン、1,1-10 カルボニルジイミダゾールで処理した後、式XVIII

[0237]

【化42】

(式中、R\*は前記定義と同じ。)と反応させることによっても製造できる。式XVIIと式XVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1~2:1程度であり、通常、0℃~室温程度の温度下で1時間~24時間程度反応させることにより行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定されないが、通常、ジホスゲン、トリホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾールに対して1当量~4当量程度である。

【0238】また、式XIVは、ジメチルホルムアミド、 テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、 0℃〜室温程度の温度下で1時間〜24時間程度、式XVIII 30 と式XIX

【化43】

XIX

(式中、R<sup>3-1</sup>は、前記定義と同じ。)を反応させること によっても達成できる。式XVIIIと式XIXとの混合比率は 特に限定されないが、通常1:1~1:3程度である。

40 【0239】他の方法としてアセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、炭酸水素ナトリウムやトリベンジルアミンなどの塩基存在下、式XVII Iとクロロギ酸ーニトロフェニルやクロロギ酸フェニルと反応させた後(第1段階)、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメトキシエタンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下、式XVIIと反応させる(第2段階)方法がある。本方法では、反応に用いる炭酸水素ナトリウムやトリベンジルアミンなどの塩基は、特に限定されないが、通50 常、クロロギ酸アニトロフェニルやクロロギ酸フェニル

に対して1当量~4当量程度である。3級アミンの添加量 は、特に限定されないが、通常、式XVIIに対して1当量 ~6当量程度である。第1段階の式XVIIIとクロロギ酸p-ニトロフェニルやクロロギ酸フェニルとの反応温度は、 特に限定されないが、通常、OC~室温程度であり、第 2段階の反応温度は、クロロギ酸ーニトロフェニルの場\* \*合、通常、OC~50℃程度であり、クロロギ酸フェニル の場合、室温~加熱還流温度程度である。

【0240】式XVIは、下記に示す工程によって製造す ることができる(なお、本明細書において、化学反応式 中、「工程」は「step」と記載する)。

(式中、R3-1は、前記定義と同じ)工程1は、式XVII、 式XIXと式XVIIIの反応と同様に実施できる。

【0241】工程2は、窒素上のt-ブトキシカルボニル 基(Bocと略す)を除去する工程である。通常、反応溶 媒としてクロロホルムやジクロロメタンなどのハロゲン 系溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸などを 用いることによって達成できる。また、トリフルオロ酢※ ※酸単独でも実施できる。反応温度は、特に限定されない が、通常、0℃~室温が選択される。反応時間は、反応 温度等に応じて適宜選択されるが、通常1~24時間程度 でよい。

【0242】式XVIIIは、市販のアスパラギンXXIIを原 料として下記の工程により製造することができる。

【化45】

(式中、Ptは前記定義と同じ)。

式XVIの反応と同様に実施できる。また、式XVのZIがク ロロ基又はプロモ基の場合、塩基として水酸化ナトリウ ム水溶液や水酸化カリウム水溶液などを用いることも可

【0244】工程2は、水酸化ナトリウム水溶液、水酸 化カリウム水溶液などの塩基性溶媒中、式XXIIIと臭素 を、特に限定されないが、通常、1時間~8時間程度反 応させることにより実施できる。反応温度は、特に限定 されないが、通常、室温~100℃程度であり、臭素の添 加量は、式XXIIIに対して通常、過剰量を用いる。ま た、J. Org. Chem., 62, 6918 (1997)、J. Org. Chem., 49,4272 (1984) 記載の方法によっても実施できる。 【0245】工程3はメタノールなどの溶媒中、0℃~ 室温程度の温度下で、塩化チオニルを用いることにより★

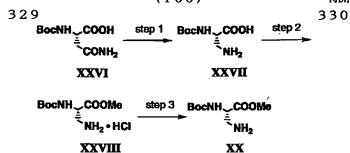
★実施できる。反応時間は、特に限定されないが、通常、

【0243】工程1は、式XVと式XXIIを用いて、式XVと 30 1時間~8時間程度である。式XXIVと塩化チオニルとの混 合比は、特に限定されないが、通常、1:1~1:10程度 である。また、メタノールなどの溶媒中、℃〜室温程 度の温度下で、特に限定されないが、通常、過剰量のジ アゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンで処理する ことによっても実施できる。

> 【0246】工程4は、クロロホルム、ジクロロメタン などの溶媒中、O℃〜室温程度の温度下で、式XXVに対し て過剰量の水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水 溶液、炭酸カリウム水溶液、トリエチルアミンなどの塩 40 基を用いることにより実施できる。

【0247】式XXは、市販の式XXVIを用いて下記の工程 で製造できる。

【化46】



工程1は、式XVIII製造工程のstep2と同様に実施できる。工程2は、式XVIII製造工程のstep3と同様に実施できる。工程3は、式XVIII製造工程のstep4と同様に実施できる。

【0248】式Iで表される化合物のうち、1=0、m=1、n =1、Aが -C(0)-、Bが -NH-、R¹、R²がともに水素で 表される式XXIXは、

### 【化47】

(式中、 $R^4$ は、前記定義と同じであり、 $R^{3-2}$ は、 $R^3$  で表される基のうち、 $C1\sim8$  アルキル基、カルボニル基に対して炭素原子で結合している $Cy^1$ 、 $Cy^2-C1\sim8$  アルキル基、 $-(CH_2)_jNR^5R^6$  ( $jは1\sim4$  の整数を表す)又は $(CH_2)_kNHC$ (O) $R^7$  ( $kは1\sim4$ の整数を表す)を表す。)

# 【0249】式XXX

# 【化48】

HA COOME

NH

O R<sup>3-2</sup>

XXX

 $\mathbf{x}\mathbf{x}$ 

**BocNH** 

【0253】式Iで表される化合物のうち、1=0、1=1、n※50

\* (式中、R<sup>3-2</sup>、R<sup>4</sup>は、前記定義と同じ。)を加水分解す 10 ることによって製造できる。式XXXの反応は、式XIVの反 応と同様に実施できる。

【0250】式XXXは、式XVと、式XXXIから製造できる。

反応は、式XVと式XVIの反応と同様に実施できる。

【0251】式XXXは、式XXXII

【化50】

20

### XXXII

30 (式中、R<sup>3-2</sup>は前記定義と同じであり、Z<sup>2</sup>はZ<sup>1</sup>の定 義と同じである。)と、式XVIIIからも製造できる。式X VIIIと式XXXIIとの反応は、式XVと式XVIの反応と同様に 実施できる。

【0252】式XXXIは、下記に示す工程によって製造することができる。

【化51】

※=1、Aが -S(0)2-、Bが -NH-、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>がともに水素で 表される式XXXIVは、

【化52】

XXXIV

(式中、R3-1、R4は、前記定義と同じ。) 【0254】式XXXV 【化53】

### **XXXV**

(式中、R3-1、R4は、前記定義と同じ。) を加水分解す ることによって製造できる。式XXXVの反応は、式XIVの 反応と同様に実施できる。

【0255】式XXXVは、式XVIと式XXXVI 【化54】

### XXXVI

(式中、R4は前記定義と同じで、Z3はクロロ基又はブ ロモ基を表す。)をテトラヒドロフラン、ジメチルホル 30 ムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキ サンなどの溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピル エチルアミンなどの3級アミン存在下で反応させること によって製造できる。式XVIと式XXXVIの反応は特に限定 されないが、通常、OC~室温程度の温度下で1時間~24 時間程度反応させることにより行うことができる。式XV Iと式XXXVIとの混合比率は特に限定されないが、通常、 1:1~2:1程度であり、また3級アミンの添加量は特に 限定されないが、式XXXVIに対して通常、1当量~4当量 程度である。

【0256】式Iで表される化合物のうち、1=0、1=1、n =1、Aが-S(0)2-、Bが-NH-、R1、R2がともに水素で表 される式XXXVIIは、

【化55】

XXXVII

(式中、R3-2、R4は、前記定義と同じ。)

10 【0257】式XXXVIII

【化56】

### **XXXVIII**

(式中、R3-2、R4は、前記定義と同じ。) を加水分解 20 することによって製造できる。式XXXVIIIの反応は、式X IVの反応と同様に実施できる。

【0258】式XXXVIIIは、式XXXIと式XXXVIから製造で きる。式XXXIと式XXXVIの反応は、式XVIと式XXXVIの反 応と同様に実施できる。

【0259】式Iで表される化合物のうち、1=0、1=1、n =1、Aが-C(0)-、Bが結合、R1、R2がともに水素で表 される式XXXIXは、

【化57】

### XXXIX

(式中、R3-1及びR8は前記定義と同じ) 【0260】式紅

【化58】

40

#### XL

(式中、R3-1及びR8は前記定義と同じ)を加水分解す ることによって製造できる。式XLの反応は、式XIVの反 応と同様に実施できる。

50 【0261】式XLは、式XVIと、式XLI

【化59】 XLI

(式中、R8は前記定義と同じ)を、エタノール、ジメ チルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミンやジ 10 イソプロピルエチルアミンなどの3級アミン存在下で反 応させることによって製造できる。式XVIと式XLIの反応 は特に限定されないが、通常、室温~加熱還流温度程度 の温度下で、1時間~24時間程度反応させることによ り行うことができる。3級アミンの添加量は特に限定さ れないが、通常、式XVIに対して、1当量~4当量程度 である。式XVIと式XLIとの混合比率は特に限定されない が、通常、1:1~1:10程度である。

【0262】式Iで表される化合物のうち、1=0、1=1、n =1、Aが-C(0)-、Bが結合、R1、R2がともに水素で表 される式XLIIは、

【化60】

(式中、R3-2及びR8は前記定義と同じ) 【0263】式XLIII

【化61】

#### XLIII

(式中、R3-2及びR8は前記定義と同じ)を加水分解す ることによって製造できる。式XLIIIの反応は、式XIVの 反応と同様に実施できる。

【0264】式XLIIIは、式XXと式XLIから製造できる。 式XXと式XLIの反応は、式XVIと式XLIの反応と同様に実 施できる。

【0265】式Iで表される化合物は、固相合成によっ ても製造することができる。さらに、固相合成を用いた スプリット&プール法によっても製造することができ る。スプリット&プール法では、IRORI社のマイク 50 【化64】 334

ロカンシステムやMimotopes社のランタンシステムなど を用いることができる。

【0266】式 I で表される化合物のうち、1=0、■1、 n=1、Aが-C(0)-、Bが-NI-、R1、R2が水素原子で表さ れる式XIIIは、式XLIV

【化62】

**XLIV** 

(式中、R3-1, R4は前記定義と同じであり、R15は、 通常の固相合成で使用される樹脂、例えばワングレジン を表す)から切り出し反応を行うことによっても製造す ることができる。式XLIVからの切り出しは、例えば、塩 化メチレン、テトラヒドロフラン、水、メタノールなど 20 の溶媒中、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸などの酸を用 いることで実施できる。好ましい酸性条件としては1% ~20%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン溶液である。 反応温度は特に限定されないが、通常、0~100℃で あり、好ましくは10~30℃である。また、反応時間 は特に限定されないが、通常、0.1~24時間であ り、好ましくは0.1~2時間である。

【0267】式XLIVは、式XVIIと式XLV

【化63】

30

XLV

(式中、R4, R15は、前記定義と同じ)をジメチルホ ルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの 溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ 40 ンなどの3級アミンの存在下で反応させることによって 製造できる。式XVIIと式XLVとの混合比率は特に限定さ れないが、通常、1:1~50:1程度であり、好まし くは2:1~20:1である。3級アミンの添加量は、 特に限定されないが、通常、式XXVIIに対して1当量~ 50当量程度であり、好ましくは、1当量~20当量で ある。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃ ~50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜 選択されるが、通常、0.1時間~2時間程度である。 【0268】式XLVは、式XLVIと、

XLVI

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>は、前記定義と同じ)クロロギ酸Pーニトロフェニルエステルを、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、又は塩化メチレンーテトラヒドロフラン混合溶媒などの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンやNーメチルモルホリンなどの3級アミン存在下で反応させることによって製造できる。反応に用いるクロロギ酸Pーニトロフェニルエステルの当量は、特に限定されないが、通常、式XLVIに対して1当量~50当量程度であり、好ましくは、1当量~20当量である。3級アミンの添加量は、特に限定されないが、通常、クロロギ酸Pーニトロフェニルエステルに対して1当量~4当量程度である。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0℃~50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1時間~2時間である。【0269】式XLVIは、式XLVII

【化65】

XLVII

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>は、前記定義と同じ)をジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミドなどの溶媒中、1~20%ヒドラジン水和物と反応させることによって製造できる。反応温度は特に限定されないが、通常、0℃~50℃である。反応時間は、反応温度等に応じて適宜選択されるが、通常、0.1~2時間である。

【0270】式XLVIIは、式XVと式XLVIIIから製造できる。

【化66】

XLVIII

(式中、R<sup>15</sup>は前記定義と同じ)式XVにおいて、Z<sup>1</sup>がクロロ基又はプロモ基の場合、式XLVIIは式XVと式XLVII Iをテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのアミン存在下で反応させることによって製造できる。式XVと式XLVIIIの反応は特に限定されないが、通常、0℃~50℃程度の温度下で、1時間~48時間程度反応させることにより行うことができる。式XVと式XLVIIIとの混合比率は特に限定されないが、通常、1:1~50:1程度であり、好ましくは1:1~20:1である。アミンの添加量は特に限定されないが、式XVに対して通常、1当量~4当量程度である。

【0271】式XVにおいて、Z1が水酸基の場合、テト ラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタ ンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ チルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン存在 下、通常、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、 ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジシクロペ 30 ンチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (PyBOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化 物塩 (BOP)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1 -エチル-3- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジ イミド (WSC) などの縮合剤が用いられる。これら縮合 剤の添加量は特に限定されないが、通常、式XVに対して 1当量~3当量程度である。また、1-ヒドロキシベンゾト リアゾール (HOBT) 等の添加剤を加えることが、反応の 進行に有利なことがある。式XVと式XLVIIIとの混合比率 40 は特に限定されないが、通常、1:1~50:1程度で あり、好ましくは1:1~20:1である。式XVと式XL VIIIとの反応は特に限定されないが、通常、℃~50 ℃程度の温度下で、1時間~48時間程度反応させるこ とにより行うことができる。

【0272】式XLVIIIは、ジメチルホルムアミドや塩化 メチレンなどの溶媒中、式XLIX 【化67】

(式中、R15は、前記定義と同じ)を10%~30%の ピペリジンと反応させることによって製造できる。反応 温度は特に限定されないが、通常、0℃~50℃程度で あり、反応時間は反応温度等により適宜選択されるが、 通常、0.1時間~10時間程度である。

XLIX

【0273】式XLIXは、ワングレジンなど通常の固相合 成で使用される樹脂と、市販の式し

【化68】

を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの 溶媒中、縮合剤を用いて反応させることによって製造す ることができる。縮合剤としては、ジイソプロピルカル ボジイミドとジメチルアミノピリジンの組み合わせ、ジ エチルアゾジカルボン酸エステルとトリフェニルホスフ ィンの組み合わせなどが用いられる。固相合成で使用さ れる樹脂として、ワングレジンが好ましく用いられる。 反応温度は特に限定されないが、好ましくはO℃~50 ℃である。反応時間は、反応温度等により適宜選択され るが、好ましくは1時間~48時間である。

【0274】前記各製法によって得られた反応生成物 は、遊離化合物、その塩あるいは水和物などの各種の溶 媒和物として単離され、精製される。塩は、通常の造塩 処理に付すことにより製造できる。

【0275】単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶 化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど、通常 の化学操作を適応して行われる。

を利用して常法により単離できる。光学異性体は、一般 的な光学分割法、例えば、分別結晶化又はクロマトグラ フィーなどにより分離できる。また、光学活性体は、適 当な光学活性化合物を原料として製造することもでき

【0277】本発明化合物の薬学的に許容される塩は、 特に限定されないが、例えば、アンモニウム塩、アルカ リ金属塩(例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩)、ア ルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩及びマグネシ 10 ウム塩)などの無機塩基塩、又はジシクロヘキシルアミ ン塩、 N-メチル-D-グクカミン塩、エタノールアミン 塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、 ジイソプロパノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチ ル) アミノメタン塩などの有機塩基塩、リジン、アルギ ニン塩付加塩などが挙げられる。

【0278】さらに、本発明は、本発明化合物及びその 塩の各種水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含 する。

【0279】本発明化合物のインテグリンα4阻害作用 20 は、例えば、以下の薬理試験により確認することができ るが、これに限定されるものではない。

【0280】本発明化合物のインテグリンα4に対する 阻害活性を調べる方法としては、ヒトの末梢血から調製 した白血球や白血球系の細胞株、例えばRamos細胞やJur kat細胞等のインテグリンα 4発現細胞と、イムノプレ ートに固定したリガンド、例えばフィブロネクチンやフ ィブロネクチンフラグメント、CS-1配列 (Gly Pro Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr)を含むペプチド(以 下、CS-1ペプチド)、MadCAM-1等の接着測定系を用いる 30 ことができる。 さらに別の方法として、インテグリンα 4β1又はインテグリンα4β7の可溶性蛋白質とイム ノプレートに固定したリガンドの結合測定系を用いるこ とができる。本発明においては、インテグリンの可溶性 蛋白質とCS-1ペプチドの結合測定系(W098/32771)にお いて、化合物の阻害活性を評価することが好ましいが、 これに限定されるものではない。化合物の阻害効果を見 る際には、可溶性インテグリンと被検化合物をあらかじ め混合して用いるのがよい。

【0281】本発明の化合物は、インテグリンα4接着 阻害作用を有し、白血球の炎症部位への集積を抑制する ので、炎症性疾患治療薬、特に慢性の炎症性疾患の治療 薬として利用できる。中でも、疾患が喘息、皮膚炎、鼻 炎に例示されるアレルギー性疾患及び関節炎、多発性硬 化症、クローン病、潰瘍性大腸炎に例示される自己免疫 疾患、肝炎、腎炎、臓器移植後の拒絶反応、「型糖尿病 などに適用できる。より好ましくは、気管支喘息、アト ピー性皮膚疾患、アレルギー性鼻炎などのアレルギー炎 症性疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、クローン 病、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、肝炎、腎炎、臓 【0276】各種異性体は、異性体間の物理化学的な差 50 器移植後の拒絶反応、「型糖尿病などである。この他に

も、術後再狭窄予防、動脈硬化などの治療薬として用い ることができる。

【0282】本発明の化合物を上記疾患の治療薬として 用いる場合、式「で表される化合物及びその塩基付加塩 は、そのまま粉末剤として、又は適当な剤形の医薬組成 物として哺乳動物に対して経口的又は非経口的(例えば 経皮投与、静脈投与、直腸内投与、吸入投与、点鼻投 与、点眼投与など)に投与することができる。

【0283】投与のための剤形としては、具体的には錠 剤、散剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、液 10 剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、坐剤などが挙げられる。か かる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野 において通常用いられる各種担体を含有するものであ る。例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、 崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化 剤、無痛化剤などが挙げられる。また必要に応じて、防 腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤など の添加物を用いることもできる。

【0284】賦形剤としては例えば乳糖、白糖、D-マン ニトール、澱粉、コーンスターチ、結晶セルロース、軽 20 質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例え ばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウ ム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤 としては例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトー ル、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒ ドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリ ドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カ ルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられ る。崩壊剤としては、例えば澱粉、カルボキシメチルセ ルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ク 30 ロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスター チナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが 挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコー ル、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、ト ウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、 例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコー ル、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、 コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウ ム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤と しては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウ 40 リル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レ シチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、 モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、又はポ リビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセ ルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエ チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの 親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例 えばブドウ糖、塩化ナトリウム、D-ソルビトール、D-マ ンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液な 50 ルボニルアミノ)プロバン酸メチル83mgを得た (収率74

どが挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルア ルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパ ラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベン ジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢 酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、 例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

340

【0285】式1で表される化合物又はその薬学的に許 容される塩の有効投与量及び投与回数は投与形態、患者 の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度に よっても異なるが、通常成人1日当り0.1~1000mgを、 好ましくは1~300mgを1回又は数回に分けて投与するこ とができる。

【0286】なお、上記各剤形は式1で表される化合物 もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を 生じない限り、他の治療のための有効成分を含有しても よい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、 リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管 支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン 拮抗剤、ヒスタミン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、血 相板活性化因子 (PAF) 拮抗剤、セロトニン拮抗剤、ア デノシン受容体拮抗剤、アドレナリンβ受容体刺激剤、 免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

#### [0287]

【実施例】以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体 的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるもの ではない。

### 【0288】実施例1

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペ リジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル (1)

[0289]

【化69】

【0290】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カ ルボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメ タン6ml溶液に、炭酸水素ナトリウム38mg及びクロロギ 酸4-ニトロフェニルエステル 69gを加え、室温で1時間 撹拌した。反応混合物にピペリジン0.042mlとトリエチ ルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、室温 で18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ク ロロホルム/メタノール=60:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカ

%).

LR-MS (m/z): 401 (M+H)+

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.52-1.58 (6H, m), 3.27-3.31 (4H, m), 3.69-3.85 (5H, m), 4.79 (1H, m), 5.26 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.52 (1H, m). 【0291】実施例2

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(ピペ リジルカルボニルアミノ)プロパン酸(2)

[0292]

【化70】

【0293】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プロパン酸メチ ル81.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸化ナトリウ ム水溶液1mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物 20 に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機相 を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン/エーテル/クロ ロホルムより再沈殿して、2-((2.6-ジクロロフェニル) カルボニルアミノ)-3-(ピペリジルカルボニルアミノ)プ ロバン酸76.5mgを得た(収率99%)。

HR-MS (m/z): C16H19C12N3O4としての計算値387.0753 測定值387.0775

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.54-1.57 (6H, m), 3.32-3.391 (4H, m), 3.50-3.83 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.26–7.36(3H, m).

### 【0294】実施例3

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (3)

[0295]

【化71】

【0296】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル81.5mgのジクロロメタ ン6回溶液に、炭酸水素ナトリウム38個及びクロロギ酸4 -ニトロフェニルエステル69mgを加え、室温で1時間撹拌 した。反応混合物に4-メチルピペリジン0.050mlとトリ エチルアミン0.195mlのジクロロメタン3ml溶液を加え、 室温で18時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加 50

え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽 和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=60:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メ チルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル8 5.3gを得た(収率73%)。

LR-MS (m/z): 414 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.93 (3H, d, J=6. 10 3), 1.03-1.15 (2H, m), 1.50-1.66 (3H, m), 2.69-2.7 8 (2H, m), 3.68-3.87 (7H, m), 4.78 (1H, m), 5.25 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, m).

【0297】実施例4

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(4) [0298]

【化72】

【0299】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((4-メチルピペリジル)カルボニルアミノ)プロ パン酸メチル83.0mgのメタノール3ml溶液に、1規定水酸 化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温で1.5時間撹拌し た。反応混合物に1規定塩酸を加え、クロロホルムで抽 出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫 30 酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をヘキサン /エーテル/クロロホルムより再沈殿して、2-((2,6-ジク ロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-メチルピペリ ジル)カルボニルアミノ)プロパン酸71.3mgを得た(収率 89%).

HR-MS (m/z): C17H21Cl2N3O4としての計算値401.0909 測定值401.0895

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.96 (3H, d, J=6. 8), 1.06-1.26 (2H, m), 1.560-1.69 (3H, m), 2.76-2. 90 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 4.48 40 (1H, m), 5.81 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m), 7.58 (1 H, m).

# 【0300】実施例5

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル) カルボニルアミノ)プロパン酸メチル(5)

[0301]

【化73】

【0302】3-アミノ-2-((2.6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル56.2mgのジクロロメタ ン2回溶液に、炭酸水素ナトリウム24㎏及びクロロギ酸4 -ニトロフェニルエステル52mgを加え、室温で1.5時間撹 拌した。反応混合物に1-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベン ズイミダゾール-2-オン63mgとトリエチルアミン0.15ml のジクロロメタン3ml溶液を加え、室温で一晩攪拌し た。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナ トリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メ タノール=100:1-10:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロ ロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒ ドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミ ノ)プロパン酸メチル82.0mgを得た(収率79%)。

 $LR-MS (m/z) : 523 (M+H)^{+}$ 

IR (KBr): 3404, 3067, 2949, 2855, 2371, 1694, 153 4, 1484, 1431, 1372, 1250, 1200, 798, 752 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.80-1.84 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.68-3.94 (2 H, m), 3.85 (3H, s), 4.09-4.19 (2H, m), 4.45(1H, m), 4.90 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.01-7.40 (7H, m), 8.72 (1H, s).

 $(\alpha)_{D^{20}} = -11.0^{\circ}$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH) 【0303】実施例6

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル) カルボニルアミノ)プロパン酸 (6)

[0304]

【化74】

【0305】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル82.0mg のメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶 液1.5mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わ 50 0), 2.95 (2H, t, J=12.9), 3.41 (3H, s), 3.75 (1H,

せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈 殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3 -((4-(2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリ ジル)カルボニルアミノ)プロパン酸61.6mgを得た(収率 77%).

344

HR-MS (m/z): C23H22Cl2N3O5としての計算値518.0998 測定値518.1047

IR (KBr): 3379, 3069, 2972, 2934, 2862, 1692, 153 5, 1483, 1430, 1381, 1250, 1197, 1172, 1092, 1039, 1011, 968, 892, 801, 753 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 1.75-1.79 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.91-3.01 (2H, m), 3.45-3.76 (3 H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.46 (1H, m), 7.00-7.06(3H, m), 7.27-7.45 (4H, m).

 $\{\alpha\}_{0}^{20} = -21.5^{\circ} \text{ (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)}$ 

【0306】実施例7

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピ 20 ペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (7)

[0307]

【化75】

(7) 【0308】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カル

ボニルアミノ)プロパン酸メチル119mgのジクロロメタン 5ml溶液に、炭酸水素ナトリウム55mg及びクロロギ酸4-ニトロフェニルエステル99mgを加え、室温で1時間撹拌 した。反応混合物に3-メチル-1- (4-ピペリジル)-3-ヒ ドロベンズイミダゾール-2-オン142mgとトリエチルアミ ン0.290mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で15 分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し 40 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ ロホルム/メタノール=50:1) にて精製して、2-((2,6-ジ クロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2 -オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カ ルボニルアミノ)プロパン酸メチル179mgを得た(収率80 %).

 $LR-MS (n_z) : 547 (M+H)^+$ 

IR (KBr): 33%, 1750, 1687, 1543, 1497, 1435, 139 8, 1250, 754, 735cm<sup>-11</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 1.83 (2H, d, J=12.3), 2.34 (2H, tq, J=3.9, 12.

m), 3.85 (3H, s), 3.84-3.95 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=13.8), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.88 (1H, m), 5.38 (1H, t, J=5.4), 6.97-7.19 (3H, n), 7.25-7.37 (4H, n).

 $(\alpha)_{D^{20}} = -33.2^{\circ}$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

### 【0309】実施例8

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(8)

[0310]

【化76】

【0311】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル172mgのメタノール3m1溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エーテルより再沈殿して2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-メチル-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸146mgを得た(収率87%)。

LR-MS (m/z) : 533 (M+H)+

IR (KBr) : 3384, 3067, 2935, 1665, 1540, 1495, 143 3, 1397, 1249, 1196, 1053, 911, 753,  $732cm^{-1}$  <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 1.86 (2H, d, J=12.0), 2.34-2.46 (2H, m),3.00 (2H, q, J=11.1), 3.41 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=11.1),4.20 (2H, t, 13.8), 4.51 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=4.5), 6.03 (1H, brs),6.99-7.18 (3H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=4.2).

 $(\alpha)_{D^{20}} = -14.5^{\circ}$  (c = 0.10, CH<sub>3</sub>OH)

# 【0312】実施例9

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (9) 【0313】

【化77】

346

【0314】3-アミノ-2-((2.6-ジクロロフェニル)カル 10 ボニルアミノ)プロパン酸メチル72.8mgのジクロロメタ ン3m1溶液に、炭酸水素ナトリウム34mg及びクロロギ酸4 -ニトロフェニルエステル60mgを加え、室温で1時間撹拌 した。反応混合物に3-ベンジル-1-(4-ピペリジル)-3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン92mgとトリエチルア ミン0.174mlのジクロロメタン1.5ml溶液を加え、室温で 1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し た、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロ 20 ロホルム/メタノール=100:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ -3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジ ル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル112mgを得た (収率72%)。

LR-MS (m/z): 623 (M+H)+

IR (KBr): 3380, 3265, 3064, 2952, 1748, 1688, 153 2, 1491, 1433, 1402, 1251, 911, 731, 699 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.85 (2H, d, J=11. 7), 2.35 (2H, tq, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, t, J=9. 30 6), 3.68-3.82 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=16.2), 4.56 (1H, tt, J=4.2, 12.6), 4.87 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 6.87-7.20 (4H, m), 7.23-7.38 (8H, m), 7.45 (1H, d, J=6.6). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9.8° (c = 0.10, CH<sub>2</sub>OH)

【0315】実施例10

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(10) 【0316】

40 【化78】

【0317】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア 50 ミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロベンズイ

ミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 メチル98.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナ トリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1時間撹拌した。反 応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。 有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をメタノール/エー テルより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-ベンジル(3-ヒドロ ベンズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プ ロパン酸65.0mgを得た(収率68%)。

LR-MS (m/z): 609 (M+H)+

IR (KBr): 3387, 3065, 2933, 1687, 1544, 1492, 143 3, 1405, 1253, 754, 734, 649 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.91 (d, J=12.6), 2.30-2.53 (2H, m), 3.02 (2H, q, J=13.2), 3.55 (1H, d, J=15.6), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.21 (2H,t, J=1 3.8), 4.50-4.59 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.01 (1H, b rs), 6.91 (1H,dd, J=0.9, 6.0), 6.98-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=0.9, 6.9), 7.24-7.35(8H, m), 7.68 (1H, d, J=4.2).

 $(\alpha)_{0}^{20} = -20.3^{\circ} \text{ (c = 0.10, CH}_{3}\text{ OH)}$ 

#### 【0318】実施例11

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (11) [0319]

【化79】

【0320】3-アミノ-2-((2.6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル87.3mgのジクロロメタ ン4回1溶液に、炭酸水素ナトリウム40回及びクロロギ酸4 -ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間撹拌 した。反応混合物に1-(4-ピペリジル)-3-プロピル-3-40 ヒドロベンズイミダゾール-2-オン90mgとトリエチルア ミン0.210mlのジクロロメタン2.5ml溶液を加え、室温で 一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロ ロホルム/メタノール=100:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ -3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル))ピペリジ ル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル59mgを得た(収 50 【0324】実施例13

率34%)。

LR-MS (m/z): 575 (M+H)+

IR (KBr): 3378, 3266, 2961, 2933, 1748, 1686, 153 3, 1491, 1432, 1403, 1252, 913, 754, 732 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.97 (3H, t, J=7. 5), 1.73-1.84 (4H, m), 2.33 (2H, tq, J=4.5, 12.6), 2.94 (2H, dt, J=4.5, 11.7), 3.71-3.93 (5H, m), 4.1 3 (1H, dt, J=2.1, 16.2), 4.52 (1H, tt, J=4.2, 12. 6), 4.87 (1H, m), 5.47 (1H, t, J=5.7), 6.99-7.11 (3 10 H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 7.5), 7.24-7.36 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=6.9).

348

 $(\alpha)^{0}_{20} = -9.7^{\circ} (c = 0.10, CH_{3}OH)$ 

【0321】<u>実施例12</u>

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸(12)

[0322]

【化80】

【0323】2-((2.6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベンズイ ミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 30 メチル52.0mgのメタノール1ml溶液に、1規定水酸化ナト リウム水溶液1mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応混 合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機 相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した後、濃縮した。 残渣をメタノール/エーテル より再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニ ルアミノ)-3-((4-(2-オキソ-3-プロピル(3-ヒドロベン ズイミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパ ン酸32.0gを得た(収率63%)。

LR-MS (m/z): 561 (M+H)+

IR (KBr): 3388, 1675, 1544, 1492, 1432, 1408, 125 4, 1197, 1060, 755, 734 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :0.97 (3H, t, J=7. 5), 1.78 (2H, q, J=7.5), 1.87 (2H, m, J=14.4), 2.30 -2.51 (2H,  $\mathbf{m}$ ), 3.01 (2H,  $\mathbf{q}$ , J=11.4), 3.57 (1H,  $\mathbf{d}$ , J=14.4), 3.84 (2H, t, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12. 6), 4.20 (2H, t, J=13.2), 4.51 (1H, tt, J=4.2, 12. 9), 4.62 (1H, brs), 7.00-7.17 (3H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=3.9).  $(\alpha)_{0}^{20} = -9.0^{\circ} \text{ (c = 0.10, CH}_{3}\text{ CH})$ 

(2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4 -(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ (3-ヒドロベンズイ ミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 メチル (13)

[0325]

【化81】

【0326】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル87.3㎏のジクロロメタ ン4回溶液に、炭酸水素ナトリウム40吨及びクロロギ酸4 -ニトロフェニルエステル91mgを加え、室温で1時間撹拌 した。反応混合物に3-(2- メチルプロピル)-1-(4-ピペ リジル) -3-ヒドロベンズイミダゾール-2-オン98.4mgと トリエチルアミン0.210mlのジクロロメタン2ml溶液を加 え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルムを 加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した 後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (クロロホルム/メタノール=100:1)にて精製して、 (2-((2.6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4 -(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ (3-ヒドロベンズイ ミダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 メチル67gを得た(収率38%)。

 $LR-MS (m/z) : 589 (M+H)^{+}$ 

IR (KBr): 3388, 2959, 1749, 1687, 1532, 1490, 143 2, 1404, 1253, 1056, 913, 756, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 0.96 (6H, d, J=6. 6), 1.83 (2H, d, J=11.7), 2.19 (1H, m), 2.33 (2H, tq, J=4.2, 12.6), 2.94 (2H, dd, J=3.9, 11.1), 3.66 (2H, d, J=7.2), 3.77 (1H, m), 3.86-3.94 (4H, m),4.13 (2H, t, J=14.7), 4.53 (1H, tt, J=4.2, 12.3), 4.87 (1H, m), 5.42 (1H, brs), 6.97-7.10(3H, m), 7. 18 (1H, dd, J=1.2, 6.3), 7.24-7.39 (3H, m).  $[\alpha]_{D^{20}} = -7.1^{\circ} (c = 0.10, CH_{3}OH)$ 

#### 【0327】実施例14

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミ ダゾリル))ピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸 (14)

[0328]

【化82】

350

【0329】2-((2.6-ジクロロフェニル)カルボニルア 10 ミノ)-3-((4-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ(3-ヒド ロベンズイミダゾリル)) ピペリジル)カルボニルアミノ) プロパン酸メチル65.0mgのメタノール1.5ml溶液に、1規 定水酸化ナトリウム水溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間 撹拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチル で抽出した。有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をクロ ロホルム/エーテル/ヘキサンより再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(3-(2-メ チルプロピル)-2-オキソ(3-ヒドロベンズイミダゾリ 20 ル)) ピペリジル) カルボニルアミノ) プロパン酸41.0mgを

得た(収率65%)。

LR-MS (m/z): 575 (M+H)+

IR (KBr): 3385, 3066, 2960, 2871, 1685, 1535, 149 1, 1431, 1406, 1253, 1195, 1056, 909, 802, 756, 73 3 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) :0.96 (6H, d, J=6. 6), 1.87 (2H, d, J=11.4), 2.19 (1H, m), 2.31-2.49 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=12.0), 3.57 (1H, d, J=15. 6), 3.67 (2H, d, J=7.2), 3.95 (1H, d, J=12.6), 4.2 30 0 (2H, t, J=12.9), 4.51 (1H, t, J=12.0), 4.63 (1H, brs), 6.02 (1H, brs), 6.99-7.16 (4H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=3.6).

 $[\alpha]_D^{20} = -34.5^{\circ} \text{ (c = 0.10, CH}_3\text{OH)}$ 

# 【0330】実施例15

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル) カルボニルアミノ)プロパン酸メチル (15)

[0331]

【化83】

40

【0332】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル67.7mgのジクロロメタ ン2回溶液に、炭酸水素ナトリウム29.4mg及びクロロギ

50 酸4-ニトロフェニルエステル56.3mgを加え、室温で2時

間撹拌した。反応混合物に2-メチル-N-(4-フェニル(4-ピペリジル))プロパンアミド68.9mgとトリエチルアミン 0.150mlのジクロロメタン2ml溶液を加え、室温で一晩攪 拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液、0.1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム /メタノール=100:1-10:1) にて精製して、2-((2,6-ジク ロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプ ロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル)カルボニル アミノ)プロパン酸メチル90.3mgを得た(収率63%)。 LR-MS (m/z): 562 (M+H)+

IR (KBr): 3338, 3060, 2967, 2871, 1742, 1654, 158 0, 1533, 1432, 1361, 1262, 1210, 1173, 1127, 1093, 1040, 1024, 985, 928, 802, 781, 760, 735 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 1.12 (3H, d, J=6. 9), 1.13 (3H, d, J=6.9), 1.94-2.08 (2H, m), 2.31-2.50 (3H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.82 (1H, m), 5.39 (1H, t, J=5. 7), 5.62 (1H, s), 7.18-7.40 (9H, m).  $(\alpha)_{0}^{20} = -18.7^{\circ} \text{ (c = 0.10, CH}_{3}\text{OH )}$ 

### 実施例16

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニルピペリジル) カルボニルアミノ)プロパン酸(16)

[0333]

【化84】

【0334】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニ ルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル87.0 mgのメタノール1.5ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水 溶液1.5mlを加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物 に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を 合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾 燥した後、濃縮した。残渣をエタノール/エーテルより 再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((4-(2-メチルプロパノイルアミノ)-4-フェニ ルピペリジル)カルボニルアミノ)プロパン酸63.4mgを得 た(収率75%)。

HR-MS (m/z): C26H30Cl2N4O5Naとしての計算値571.1491 測定值571.1550

IR (KBr): 3416, 3318, 3073, 2969, 2930, 2870, 258 9, 1729, 1649, 1601, 1530, 1430, 1361, 1257, 1208, 50 79歳をメタノール3訓に溶かし、氷冷下、0.1規定水酸化

1121, 1093, 1040, 1024, 984, 901, 800, 776, 762, 7 34 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.07 (3H, d, J=6. 9), 1.08 (3H, d, J=6.9), 1.78-1.87 (2H, m), 2.44-2.57 (3H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.59-3.87 (3H, m), 4.66 (1H, m), 6.32 (1H, t, J=5.5), 7.15-7.29 (9H, m), 8.61 (1H. d, J=6.6).

 $(\alpha)_{0}^{20} = +24.8^{\circ} \text{ (c = 0.033, C}_{2}\text{H}_{5}\text{OH)}$ 

【0335】実施例17

10 2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェ ニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル (17) [0336]

【化85】

【0337】氷冷下、3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェ ニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジ クロロメタン5回2溶液にトリエチルアミン0.348回、ベン ゾイルクロライド0.069mlを加え、室温で16.5時間攪拌 した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加 えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニル 30 アミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチ ル182.5mgを得た(収率97%)。

LR-MS (m/z): 395 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.84 (3H, s), 3.94 -4.08 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.07 (2H, brs), 7.24-7.39 (3H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=7. 0).

# 【0338】実施例18

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-(フェ ニルカルボニルアミノ)プロパン酸(18)

[0339]

【化86】

【0340】2-((2.6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸メチル

ナトリウム水溶液2.401加えて2時間撹拌した。反応溶液 に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相 を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した後、濃縮した。残渣をクロロホルム/ジエチ ルエーテルから再沈殿して、2-((2,6-ジクロロフェニ ル)カルボニルアミノ)-3-(フェニルカルボニルアミノ) プロパン酸56.3gを得た(収率74%)。

LR-MS (m/z): 381 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 3.87 (2H, d, J=6. 7), 4.99 (1H, t, J=6.7), 7.32-7.54 (6H, m), 7.80-7.85 (2H, m).

### 【0341】実施例19

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プ ロパン酸メチル(19)

[0342]

【化87】

【0343】3-アミノ-2-((2,6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタ ン5ml溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジクロロベ ンゾイルクロライド0.086mlを加え、室温で16.5時間攪 拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、10 %クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラ 30 10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ ムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50: 1) にて精製して、2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カ ルボニルアミノ)プロパン酸メチル217.3mgを得た(収率 98%).

LR-MS (m/z): 462 (M+H)+

<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.84 (3H, s), 4.02 -4.17 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.12 (1 H, m), 7.21-7.33 (6H, m).

### 【0344】実施例20

2,3-ビス((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プ 40 7.21-7.33 (4H, m). ロパン酸(20)

[0345]

【化88】

ニルアミノ)プロパン酸メチル80mgをメタノール3mlに溶 かし、氷冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液2ml加え て2時間撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸 エチルで抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残 渣をクロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、 2.3-ビス((2.6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)プ ロパン酸50.8gを得た(収率66%)。

354

LR-MS (m/z): 448 (M+H)+

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm) : 3.81-3.96 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.33-7.43 (6H, m).

### 【0347】実施例21

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6 -ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸メ チル (21)

[0348]

【化89】 20 (21)

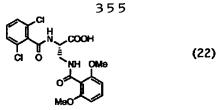
【0349】3-アミノ-2-((2.6-ジクロロフェニル)カル ボニルアミノ)プロパン酸メチル156.8mgのジクロロメタ ン5m1溶液にトリエチルアミン0.348ml、2,6-ジメトキシ ベンゾイルクロライド120.4mgを加え、室温で16.5時間 **攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液** を加えてクロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、 トリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=5 0:1) にて精製して、2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボ ニルアミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニル アミノ)プロパン酸メチル195.9mgを得た(収率90%)。 LR-MS (m/z): 458 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 3.72 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.95-4.12 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.21 (1H, m), 6.52 (2H, d, J=8.5), 7.18 (1H, d, J=7.3),

### 【0350】実施例22

2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6 -ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸(2 2)

[0351] 【化90】



【0352】2-((2,6-ジクロロフェニル)カルボニルア ミノ)-3-((2,6-ジメトキシフェニル)カルボニルアミノ) プロパン酸メチル81.5mgをメタノール3mlに溶かし、氷 冷下、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液4ml加えて2時間 撹拌した。反応溶液に0.1規定塩酸を加えて酢酸エチル で抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をク ロロホルム/ジエチルエーテルから再沈殿して、2-((2,6 -ジクロロフェニル)カルボニルアミノ)-3-((2,6-ジメト キシフェニル)カルボニルアミノ)プロパン酸47.6mgを得 た(収率60%)。

LR-MS (m/z): 441 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>CD,  $\delta$ ppm) : 3.75 (1H, m), 3.7 6 (6H, s), 3.84 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 7.27-7.43 (4H, m).

### 【0353】実施例23

ワングレジン担持2-((91-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニルアミノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ シクロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパ ン酸(23)

[0354]

【化91】

356 (23)

(●はワングレジンを表し、以下、特に断りのない限 り、同じ)

【0355】50mlのフィルター付シリンジ型反応容 器にワングレジン2g (ロード量:1.3mmol/g)を加え た。レジンにN-α-[(9H-フルオレン-9-イルメトキ シ) カルボニル]-N-ε-1- (4,4-ジメチル-2,6-ジオキ ソシクロヘク-1-イリデン) -3-メチルブチル-L-ジアミ ノプロパン酸 (3.2 g, 6 mmol)、ジメチルアミノピリジ ン (73 mg, 0.6 mmol) ジメチルホルムアミド (20 ml)、 ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.0 ml, 6.6 mmol) を加えて、4日間振懣した。レジンを沪過し、ジメチル ホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化 20 メチレン (それぞれ20 ml、5回ずつ)で洗浄し、真空 乾燥を行い、表題化合物 (3.2 g、最大ロード量0.81 mm ol/g)を得た。

【0356】実施例24

実施例23と同様にして、表142記載の化合物24を 得た。

(0357)

【表142】

	安142			
ſ	実施例	化合物番号	化合物	出発原料
	2 4	2 4		実施例23; N-α-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-ε -1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロへク-1-イリデン)-3-メチルブチル-L-ジアミ

40 ※

\*

### ・【0358】実施例25

ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミ ノ)-3-{1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イ リデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸(25)

[0359]

【化92】

(25)

【0360】マイクロカン (96個) にワングレジン担 持2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルアミ **ノ]-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イ** リデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン酸 (20 mgず 50 つ, ca 16µmol)を入れた。500mlフラスコにマイ

クロカン (96個)、20%ピペリジン塩化メチレン溶 液 (100 回)を加えた。混合物を室温で1時間振蘯し た。沪過後、レジンをジメチルホルムアミド、メタノー ル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン (それぞれ100 ■1、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥した。マイクロカン (12個)に塩化メチレン (12 1)、2,4,6-トリクロ ロベンゾイルクロリド (560μ1, 3.6 mmol)、トリエチ ルアミン (830µ1, 5.4 mmol)を加えた。反応混合物を 室温で16時間浸透し、沪過した。 レジンをジメチルホ ルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メ 10 【表143】 チレン (それぞれ10 ml、5回ずつ) で洗浄し、真空乾 \*

\*燥を行い、表題化合物を得た。同様にして2, 4, 6-トリ クロロベンゾイルクロリドの代わりに、2,6-ジクロロベ ンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3,5-ジク ロロベンゾイルクロリド、3、5-ビス(トリフルオロメチ ル)ベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルク ロリド、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイルクロリ ド、ベンゾイルクロリドを用いて反応を行い、表143 記載の化合物を得た。

358

[0361]

表143		
化合物番号	化合物	出発原料
2 6	والمراجعة المراجعة ا	実施例25;2,6-ジクロロペンゾイルクロリド
2 7		実施例25;1-ナフトイルクロリド
28		実施例25;3,5-ジクロ ロベンプイルクロリド
2 9		実施例25;3,5-ビス(ト リフルオロメチル) ペン ゾイルクロリド
3 0		実施例25;2,6-ジフル オロベンゾイルクロリド
3 1		実施例25;2,3,5,6-テ トラフルオロベンゾイル クロリド
3 2	ميانه الميانه	実施例25;ペンソイル クロリド

×

### 【0362】実施例26

2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミノ)- 3-((2,4,8-ト リアザ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニルスピロ(4.5)デク -8-イル)カルボニルアミノ)プロバン酸(33)

[0363]

【化93】

【0364】ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベ 50 ンゾイルアミノ)-3-(1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシ

クロヘク-1-イリデン)-3-メチルブチルアミノ]プロパン 酸が詰められたマイクロカン (1個) に2%ヒドラジン 一水和物/ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml)を加え た。混合物を室温で1時間振蘯した。沪過後、レジンを ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラ ン、塩化メチレン (それぞれ2 ml、5回ずつ) で洗浄 し、真空乾燥した。レジンにクロロホルミックアシッド 4-ニトロフェニルエステル (60 mg, 0.3 mmol)とジイ ソプロピルエチルアミン (52µ1, 0.3 mmol)の塩化メチ レン - テトラヒドロフラン (1:1混合溶媒、1ml)溶液を 加え、室温で20分間浸透した。 沪過後、塩化メチレン - テトラヒドロフラン (1:1混合溶媒、2 ml、3回)で洗 浄し、真空乾燥した。レジンに4-フェニルピペリジン (32 mg, 0.2 mmol)とトリエチルアミン (28μ1, 0.2 mm ol)のジメチルホルムアミド (1 ml)溶液を加えて、室温 で20分間振蓬した。 沪過後、 レジンをジメチルホルム アミド、メタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレ ン (それぞれ2 nl、5回ずつ)で洗浄し、真空乾燥し た。レジンに10%トリフルオロ酢酸/塩化メチレン溶 液 (2 11)を加えて30分間振蓬した。沪過後、レジン を塩化メチレン (1 叫、2回)で洗浄し、沪液を集めて 濃縮後、真空乾燥し、表題化合物を得た。

LC-MSデータ

カラム: Xterra ODS  $5\mu$ m,  $4.6\times50$  mm (Waters)

展開溶媒: 0.1%千酸水溶液: 0.1%千酸アセトニトリル溶液=90:10 (0 min)→10:90 (3-5 min)

 $MS (m/z) (M+H)^{+} = 498$ 

保持時間: 4.60 min

## 【0365】実施例27:ライブラリー構築

実施例25で使用する酸クロリドとして、2,6-ジクロロ 30 ベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2,4-6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリドを用い、実施例26で使用するアミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ(4.5)デカン-4-オン、ニペコチン酸、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、4-ピペリジンエタノール、4-(1-ピロリジ 40ニル)-ピペリジン、トランス-デカヒドロイソキノリン、メチルイソニペコチン酸エステル、ピペリジン、4-アミノ-1-N-Boc-ピペリジンを用いてスプリット&プール法により、下記表に示した化合物を合成した。

【0366】同様に、(A)  $\sim$  (E) の組み合わせでスプリット&プール法により、下記表に示した化合物を合成した。

【0367】(A)酸クロリドとして、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3,5-ビス(トリフルオロメチ

ル)ベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、アミン試薬として、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、1-アミノ-2-プロパノール、1-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルアミン、3-フェニルプロピルアミン、ジイソブチルアミン、イソプロピルアミン、モルホリン、n-ペンチルアミン、ピロリジン、4-フルオロフェネチルアミン、3-(トリフルオロソトキシ)ベンジルアミンの組み合わせ。

360

【0368】(B)酸クロリドとして、2.6-ジクロロ ベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2, 3, 5, 6 -テトラフルオロベンゾイルクロリド、1-ナフトイルク ロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2, 6 -ジフルオロベンゾイルクロリド、シクロプロパンカル ポニルクロリド、o-トルオイルクロリド、o-(トリフル オロメチル) ベンゾイルクロリド、アトルオイルクロリ ド、ピパロイルクロリド、p- (トリフルオロメチル) ベ ンゾイルクロリド、エトルオイルクロリド、3,5-ジニ 20 トロベンゾイルクロリド、4-ビフェニルカルボニルクロ リド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、アミン試薬 として、ジベンジルアミン、N-ベンジルエタノールアミ ン、3-アミノベンジルアルコール、1, 2, 3, 4-テトラ ヒドロイソキノリン、2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペ リドンオキシム、N-メチルフェネチルアミン、シクロへ プチルアミン、3, 5-ジメチルピペリジン、イソインド リン、フルフリルアミン、N-メチルトリプタミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド(3, 4-b)インドールの 組み合わせ。

【0369】(C)酸クロリドとして4-メトキシベンゾイルクロリド、2,6-ジメトキシベンゾイルクロリド、3-シクロペンチルプロピオニルクロリド、4-クロロブチリルクロリド、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロリド、アミン試薬として4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン、1-フェニルー1,3,8-トリアザスピロ(4,5)デカン-4-オン、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、1-フェニルピペラジン、モルホリン、4-フェニルー1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-ピペリドン1水和物塩酸塩、3-ピコリルアミンの組み合わせ。

ロロベンゾイルクロリド、3, 5-ビス(トリフルオロメチ 50 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、N-メチルフェネチ

ルアミン、シクロヘプチルアミン、イソインドリン、ピ ロリジン、n-ペンチルアミン、4-(1-ピロリジニル) ピペ リジン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロビリジン 塩酸塩、2, 5-ジメチルピロリジン、4-フェニルピペリ ジンの組み合わせ。

【0371】(E)酸クロリドとして2,6-ジクロロベ ンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、1-ナフトイル クロリド、tert-ブチルアセチルクロリド、シクロペン タンカルボニルクロリド、シクロペンチルアセチルクロ リド、フェニルアセチルクロリド、ヒドロシンナモイル 10 して4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン、 クロリド、シンナモイルクロリド、ジフェニルアセチル クロリド、ベンジルオキシアセチルクロリド、3,3-ジ メチルアクリロイルクロリド、トランス-2-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルクロリド、1-アダマンタンカ ルボニルクロリド、(1S)-(-)-カンフェニックアシッド クロリド、4-クロロフェノキシアセチルクロリド、アミ ン試薬としてジベンジルアミン、N-ベンジルエタノール アミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、N-メ チルフェネチルアミン、シクロヘプチルアミン、イソイ ンドリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジ 20 表144~206に記載する。 ン塩酸塩、2.5-ジメチルピロリジン、4-ベンゾイルピ ペリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、4-シ

362 アノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩、4-ピペリドン1水 和物塩酸塩の組み合わせ。

【0372】また、実施例25で使用する原料として、 ワングレジン担持2-(2,4,6-トリクロロベンゾイルアミ ノ)-3-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘク-1-イ リデン)-3-メチルブチルアミノ]ブタン酸(24)、酸ク ロリドとして2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、2,6-ジフルオロベ ンゾイルクロリド、実施例26で使用するアミン試薬と 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オ ン、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、1-フェニルピペラジン、モルホリン、4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、4-ヒドロキシピペ リジン塩酸塩、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩、4-シア ノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩、4-ピペリドン1水和物 塩酸塩、3-ピコリルアミンの組み合わせで、下記表に示 した化合物を合成した。

【0373】以下、上記方法により合成した化合物を、

[0374]

【表144】

g

MB(m/z)(M+H)+	396	350	385	369	334
retention the			99. 89. 85.		3.71
Btructure	<b>3</b>		HO HA	HOY HAVE	HO HAY
MOL JO	· 998	368	996	996	370

[0375]

\* \*【表145】

MS(m/z)(H+H)+	448	424	424	430	89
ratention time	4.81	4.85	,	4.45	4.23
Structure	10 Hay 2/	HO HN		HO HAVY	HO HAY
	418	418	420	421	<b>2</b> j

MS(BYR)(M+H)+	508		434	44	481
retention time			4.03 4.66		24.6
Sirectore			YANH OH YAH ONNH OH		X WHIT OH
MOI. JD	418		415	416	417

[0376]

\* \*【表146】

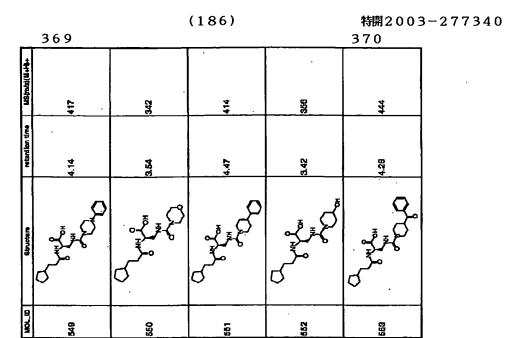
(185)	特開2003-277340
(100)	句明2003 211340

_	367				368
NCS(mtz)(M+H)+		613	694	416	416
retention time	4.45	3.25	4.49	€.69	4.67
arucura .			Ching have	HO HIN I	
HOH D	476	477	478	479	480

Matmaxmethe	483		884 88 800		428
retention time	4.53			08.8	
Structure	Kynt Lan	Short Short			40 Have
MOL_ID	424		476	424	476

[0377]

\* \*【表147】



MB(m/z)(M+H)+	478		472	416	430
retention time	4.33	4.85	3.86		4.69
Biruchine		Children of the control of the contr	and the		
D TON	481	484	545	647	346

[0378]

\* \*【表148】

NS¢rozXM+IQ+	386 386		28	988	374
reterrition time		3.61		4.55	
Structure		HOW HAVE	The second secon		
	307	029	620	БЭ	209

854 441
856 441
856 441
856 441
856 441
856 441
856 441
856 441

[0379]

\* \*【表149】

3	7	3

	373				374
+()++N)(z/u)(gg	359	296	360	. 512	328
retartion time	4.3	<i>12</i> &	88	3.43	3.68
Structure					O HAND HAND
OL JOH	808	609	610	829	624

_	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				·	
BIS(Takt)(M+H)+	314	37.8	270	- 58 <del>6</del>	353	
retention time	8.68		3.48		0.43	
Structure	Ho Har		# I	H H H H H H H H H H H H H H H H H H H		
S S	903	904	808	908	607	

[0380]

\* \*【表150】

	375		(189)		特開 376	2003-277340
#8(m∆XM+10+	342	348	38.6	328	418	
sotention time	80.4	8.88	4.25	3.75	4.05	
moture			<b>9</b>			

#(H+R)(#/H)#	386	. 400	340	402	<b>3</b>
retention time	1.48	4.73	3.82	4.28	4.07
Structure			THE STATE OF THE S		
97,04	529	. 95	627	88	099

[0381]

\*40\*【表151】

	377				378
AUS(prinz)(M++0+	362	340	346	986	328
retention time	3.89	3.67	3.78	4.17	3.67
Structure		HO HAY			
at TOR	862	899	<b>789</b>	88 2	989

<u>.                                    </u>					
MS(mz)(SHH)+	058	326	424	378	380
recention time	2.63	2.97	4,45	3.63	69
Stricture	+0 C				HO HAT S
ACL JD	998	888	659	089	1989

[0382]

\* \*【表152】

	379				380
MS(m/x)(M+H)+	385	374	376	. 354	860
retention time	9.79	4.05	4.13	4.11	3.91
Structure	)	HO HAY LL	HON HAVE	HO HN	
ar non	672	679	674	929	976

NECRANICM+H)+	416	958	418	928	438
refention line	80.6	1.83	4.05	2.75	4.58
gradus		# # # # # # # # # # # # # # # # # # #	j. jo		
MOL. ID	298	. 888	899	029	120

[0383]

\* \*【表153】

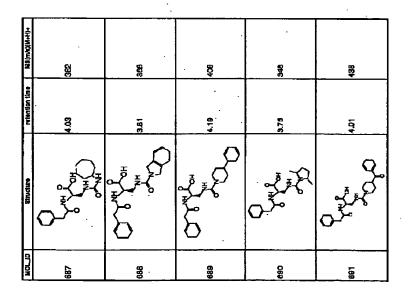
	381				382
#B@m/s)@#++1)+	340	977	400	382	384
refertion time	3.17		3.89	3.97	4.07
Structure	کر براد مگر				
G) 108	682	663	984	989	989

HES(max)(NetH)+	. 400	340	430 ·	342	427
retention time	4.27	3.85	4.07	3.03	4.17
Structure		FINAL D	00000000000000000000000000000000000000		
OL ON	877	678	67.6	980	1881

[0384]

\* \*【表154】

3	883	(	193)		特開20 384	03-277340
		436	84	. 460	414	
	2.75	. 8	<b>88</b>	4.08	<b>3</b> 8.5	
		- Jo	0. j. j.	م مير م		



[0385]

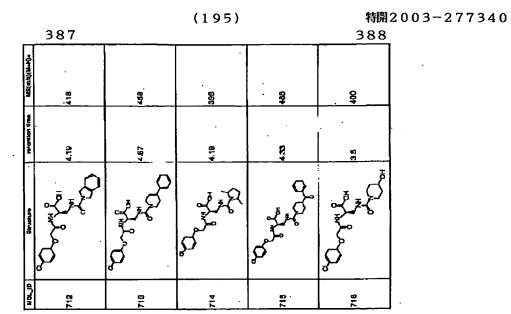
\*40\*【表155】

	385				386
HB(m/x)0M+I)+	362	452		448	362
retantion time	.e. 1	4.15	3.21	4.21	3.31
Bructure	ර				
2				,	

MB(mA)(M+H)+	398	989	976		224
retention time	4.11	4.17	4.17	3.97	4.31
Structure			**************************************		
BOL ID	209	688	689	700	701

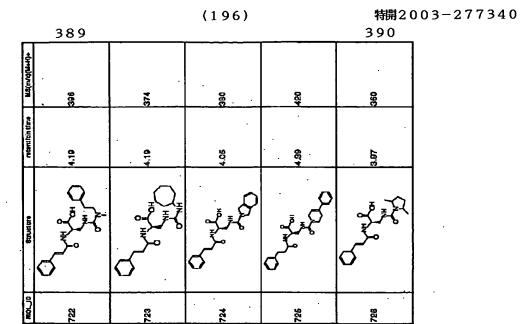
[0386]

\* \*【表156】



[0387]

\*40\*【表157】



717 Grantian time Material Mat

[0388]

\* \*【表158】

 -	 	

391

MG(m/t)(M+H)+	478	458		438	444
retention tlane	4.21	3.81	. 22	4.57	. 23
Structure	**************************************				\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$
Mar. ID	732	739	734	735	736

MB(m.2)(M+H)+	450	295	447	980	22.
retention time	4.16	9.83	4.21	343	4.95
Bruckure	o the				م م م
OF TOP	757	728	728	730	731

[0389]

\* \*【表159】

3	9	3

	293				<u> </u>
MB(ne/2)(M+H)+	424	478	430	412	414
retention time	9.79	4.61	3.87	4.13	4.19
Structure	1. C.				HO HAY A
NOL JD	27.2	743	744	746	746

737 650 614 615 614 61

[0390]

\* \*【表160】

	39 <u>5</u>		(199)		特開20	) (
MS(mbc)(18+4f)+	380	465	376	- 410	. 384	
retention thre	3.25	423	3.37	4.35	3.51	
Structure	\$ . \$	3160		ر مهرچ د		

MS(ndd/18+H)+	888	39.8	428	378	. 488
retention time	. 6.21	3.89	4.35	3.95	4.17
Structure	ON THE PHY OF THE PHY				0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
O DO	747	748	740	760	751

\*【表161】

[0391]

±13(m/2X(B+H)+	218	225	314	300	472
estantion three	3.57	3.87	1.33	9 <b>.0</b> 8	4.71
Structure				3. 40 J. 6	
Ş	287	897	ž.	897	787

[0392]

\*40\*【表162】

_	399				400
+(n+m)(qua)ggm	434	374	<b>†</b> 8†	578	194
metantion time	4.49	4.04	4.26	3.41	4.31
Ethusiane.					7
WOL UP	. <u>8</u> 2	77.4	25	8 <u>/</u>	<i></i>

BLE QUIZX MAHT)+		904	410	938	394
retention time	<i>1</i> 8°E	4.23	4.23	. 4.28	4.11
Otruckine				HO IN 1	
MOLID	892	780	022	71	77.2

[0393]

\*40\*【表163】

	401				402
+C3(tr42)(54+E)+	907	412	462	. 268	482
extention time	4.67	4.31	4.69	4.01	4.47
Smeture	HAY HAY				
MOLED	783	784	786	. 002	. 82

11 me N.Strrktig+H>	<u> </u>	493		426	428
Structure redestion time	\$ I F	25	25.4 25.4 26.4 26.4 26.4 26.4 26.4 26.4 26.4 26	45 A	H H H
G_TON	0	£	₩ Ø O	₹ <b>(</b> ) [E	884 HW

[0394]

\* \*【表164】

_ 4	403				404
Martine X Mod 19	. \$		0.25	923	466
ecopy or comments	3.78	4.15	4.51	4.15	3.87
eargonutg	*		Hay And Jago	()	Page 1
a) on	783	784	785	786	197

M&(m/t)(MeH)+	394	. 478	2085	304	453
retention tine	3.60	4.63		4,69	9.65
. Etherina		ja S		\$\$ \$	
no. D	786	788	790	791	792

[0395]

\* \*【表165】

	(20)			13013
MOL.D	Structure	retention time	M25(mix)(16+H)+	406 1.
798		4.79	406	
799		4.13	496	
800	OH OH	3.94	408	
801	the state of the s	4.39	493	
802	NH JOH	4.79	406 <sup>-</sup>	

[0396]

\* \*【表166】

_	407				408
MS/m/zj[M+Pj+	29+	442	446	388	403
retention time	86.0	4.42	3,62	3.74	0.84
Structure					
MOL.	108	109	110	111	112

MS(m/z)(M+H)+	. 039	432	464	478	492
retention (Inc	9.68	3.34	4.32	4.5	3.82
Stracture		#5			
BOL JO	101	104	105	106	107

[0397]

\* \*【表167】

o 9

	409				410
+(H+M)tz/w)571	438	424	428	370	996
emit notineter	2.97	. 68	3.84	3.96	2.09
empnag					
al Jou	. 202	121	গ্র	123	124

[0398]

\*【表168】

	411				412
MSG/mkg(MeH/)+	42	440	. 388	403	889
retention time	5.01	4.12	4.32	3.11	4.28
Structure					# ****
9			· .		

[0399]

\* \*【表169】

	413				414
MS(max)(Mah)a	4	456	1.29	488	282
emthor thre	4.	<b>8</b> .	3.41	ಕ್ಕ ಕ್ಕ	4.18
Structure	+Q.	+4			
	146	147	148	148	153

					•
MS(m/d)(M+H)+	532	548	005	979	510
ratention time	5.03	5.21	4.08	9.64	55.23
Structure	Og Alex			# 10 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	+0 <u>1</u>
MOL. ID	141	142	143	144	146

[0400]

\* \*【表170】

	415				416
MS(price)(M+H)+	38.6	37.1	554	699	612
retention time	98.80	0. <b>66</b>	3.92	6.72	4.03
Structure	\$*************************************		# 13 m		
8 G	2	8	19	<b>.</b> .	8

[0401]

\* \*【表171】

_4	117				418
MS6n7xXN+48+	437	526	437	699	28†
retention time	251	3.74	4.02	4.38	4.56
Structure	<u>}</u> /=	000 1344	~ ~	17 13 13 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15	organization of the state of th
NOT ID	172	173	176	. 411	178

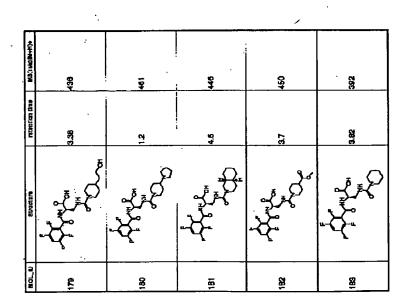
MB(mhd/M+H)+	466	491	476	480	422
retention this	3,64	3.03	4.74	\$\$ \$\$	4.08
Biruches					
MOL.D	167	88	169	. 07.1	171

[0402]

\* \*【表172】

419

M3(mix)platel)+	407	463	397	410	364
retention timo	во	3.6	22*	4.42	3.23
Okrusten					
	25	136	189	. 081	181



[0403]

\*40\*【表173】

4				-	
MS(m/z)(M+H)+		<b>m</b>			_
	417	878	485	450	88
retantion time	1.02	2.41	3.28	4.18	4.16
Structure	5 5 5			<b>₩</b>	Ho Hay o
MOL ID	187	. 198	100	500	201

19.2 Fructure 19

[0404]

\* \*【表174】

			( - + - )		1303-
	423				424
MS(m/z)(M+H)+	442	484	348	310	307
retention time	4.08	4.3	0.78	2.18	3.84
Structure				HO HAY	
9		_			

MS(m/x)(M+H)+	482	395	. 080	39D	374
retenton time	4.53	3,44	3.13	3.98	3.46
Structore		**************************************		HO 15 5	
QI TON	302	203	204	205	206

[0405]

\* \*【表175】

_	425				426
*(H*TO)(HHA)BSB	ZZ2	908	374	426	417
retention time	3.04	986	3.88	428	3.25
Grunturo	NH OH NH OH		HO HAVE		S. VIETON CONTRACTOR C
O) ON	217	218	219	520	122

H B(m)zh(M+H)+	382	370	384	204	225
retaution time	4.14	4.38	4.4	3.83	3.05
Structure		HOW IN TO			
MOL JD	212	213	214 .	216	218

[0406]

\*40\*【表176】

	427 42					
MS(m/k/g/s H)+	one	374	442	494	127	
retention time	4.52	4.06	22.4	4.72	1.18	
ganegata						
MOL. ID	821	922	183	335	233	

[0407]

\* \*【表177】

1	2	1	~	١
١.	/.		n	

特開2003-277340

_	429		_		430
HS(m/z)(N+H)+	988		784	378	448
retention time	3.58		4.12	99.6	4.14
Structure					
a Ton	. 052	240	178	242	243.

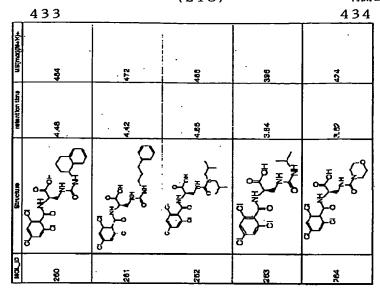
MB(m/k)(M+H)+	. 382	697	757	. 442	438
retention imp	2.89	4.02	3.88	4.24	4.56
Bructure	HOLENA HO	900 1344			
INO. ID	234	236	238	237	236

[0408]

\* \*【表178】

	431					
+Q++9107/WBW	420	414	944	372	572	
retantion time	4.3	4.64 <sub>.</sub>	3.76	3.52	4.18	
Structure			HO HAVE			
OL JOH	% %	390	261	252	523	

MB(m/g)(M+H)+	408	386	360	447	25
retention 1 mo	4.38	2.96	3.34	4.12	4.38
Structure	Fried Company	HO HAY	HO HIN AND AND AND AND AND AND AND AND AND AN		Hay hay control to the second
NOL.10	544	246	246	247	248



256 A 444 A 772 3596
256 A 444 A 479
256 A 444 A 479
256 A 489
259 A 479
259

[0410]

\* \*【表180】

435

MES(m/X)(Nexy)+	446	525	518	909	. 009
retention time	3.84	4.78	4.88	4.85	5.31
Structure					+ <del>4</del>
a) OH	270	524	. 243	273	\$12

_					
MS(m/z)(M+H)+	<b>\$</b> 2\$	. 408	476	88	485
refeation time	4.28	3.84	4.32	4.54	8.54
Structure	HAND HAND				
OF TOPE	. 98	268	267	268	569

[0411]

\* \*【表181】

	437				438
#15(m/x)(M+H1)+	3 95	388	346	433	418
retention time	4.83	0.65	124	87 E	8
Shalps		The House of the H	+0 +1 +0 +1		- - - - - - - - - - - - - - - - - - -
MOL. ID	280	281	582	283	¥82

_	· · ·				
*(A* n)towing	430	459	<del>1</del> 68	<b>3</b> 4	510
extention time	4.38	4.14	4.78	4.35	4.74
Graduo	J. <sub>₹.</sub> ‡-⟨	- <del> </del>   10   10   10   10   10   10   10		†\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	₹ 1.10 1.10 1.10 1.10 1.10 1.10 1.10 1.1
MOLUD	276	270	12	82	822

[0412]

\*40\*【表182】

	439			, <u>.</u>	440
MS(m/z)(S/H-H)+	342	410	. 462	006	464
refertion time	a.10	3.64	4.2	4.58	9.78
Structure.		#50 HW 3 H	**************************************		
g) 20	06	-	. 26	53	*

WS(m/z)(34+H)+	408	400	330	. 368	358
retention time	4.04	4.34	3.17	227	3.88
Sinseture					HO HAY
MOLID	582	286	287	288	289

[0413]

\* \*【表183】

	441 442				
NS(SYZ)(H+H)+	432	. 98 <b>8</b>	938	898	
retention time		3.7	98'6		1.2
Gructure		~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	HO 7 HA 6 HA 6	5 ***50	
OF OF	305	906	307	308	908

[0414]

\* \*【表184】

_	443				444
+0++1(1/3/11)(181	909	458	440	. 445	420
recention time	4.84	3.68	4.18	424	4.22
Eructura.	-4-				
NO. ID	317	318	350	322	628

	· · · · · ·	•			
₩\$(m/x)(W+H)+	370	348	848	364	407
retention time	4.06	1.4	4.12	3.86	4.54
Biructere	Cynt Con	HO HIN O			
MO. JO	310	311	312	313	316

[0415]

\*40\*【表185】

	4	4	5
_	_	_	_

	445				446
+(H+N)(TATA)BM	418	455	420	398	88 88
retention time	4.24	9.11	4.3	4.32	<b>4.38</b>
Btructure					
MOL TO	æ	833	334	533	336

US(m/z)(M+H)+	420		28 28	436	
retention Imp	4.28	8	4.72	3.96	3.68
Structure			2.60 \$3.60		
0) OH	324	326	88	330	8

[0416]

\*【表186】

	447				448
MS(m/z)(M+H)+	450	460	458	468	224
retartion time	4.43	4.51	4.23	4.47	3.63
Binuture	HAY OF IS			\$ \$ \$	
D TON	347	848	349	363	85. 25.

M6(m/Z)(N+H)+	404	634	489	470	472
retendon time	11	4.91	4.08	4.38	4.48
Structure	HO AN S CO				HO HAVE TO BE
MOL ID	837	341	342	344	348

[0417]

4	4	9

	449				450
MSQT/2)(M+H)+	360	448	400	372	. 88
recention time	3.78	4.57	3.75	3.43	4.05
Bructure					
a) ion	36.	377	378	378	380

MS(m/z)(M+H)+	104	1	408	384	. 48
retention three	3.95	0.86	4.01	3.99	4.08
Greature	\$#\{\dagger}			HN CO	
a) ton	356	29.	. 698	990	360

[0418]

\*【表188】

1	2	2	7	١
١.	1	-	•	- 4

特開2003-277340

	451				452
+(y++p(tz/m/S)#	421	84	400	972	382
reeuton tins	4.16	4.67	3.87	. 93.5	4.17
Structura	ð-			HO HIN 94-1	
MOLID	388	890	380	304	302

[0419]

\* \*【表189】

	453				454
125(7m/x)(14+H)+	346	423	421	523	476
retention time	4.03	4.17	53∵+	4.71	88.6
Perceture					
COT TOP		đđe	400	+01	402

RB(nut)@#H)+	419	38+	382	382	368
retention time	2.79	+23	4.25	4.29	4.03
Gtructure	HON THE HOUSE	Hay An 2	HON HAN S		
MOLE	393	384	395	388	397

[0420]

	455				456
MS(mtz[fill+H)+	497	438	392	384	374
retention time	4.83	4.68	3.81	3.40	4.08
Structure		\$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$	مار مراز م		

MS(m/x)(M+H)+	458	460	438	438	
reteation time	4.31	4.37	4.43	4.47	4.17
Sirveture			HAN OF THE PARTY O		
MOL D	404	408	407	86	88

[0421]

\* \*【表191】

458

4	5	7	
			•

M3(m2x)(N+H)+	£ £	. 009	454	486	436
retention trae	4.71	4.65	9.89	. 257	4.15
Structure		4			
MOL UD	88	437	<b>8</b>	85	440

[0422]

\* \*【表192】

[0423]

\*40\*【表193】

462

461

+(H+H)(R/H)+	346	412	38G	338	348
intention dise	3.70	4.51	3.63	3.29	3.63
Structura	ry,				Cont.
GT TOM	468	461	462	483	464

_					
4(8-M)(z/m)\$M	419	· +8e	362	362	368
retention time	2.73	€8'+	4.25	4.28	4.03
Structure		\$\$\\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \			
BKOL UD	837	. 484	466	456	. 457

[0424]

\* \*【表194】

	463			,	46
M8(mt)(35+H)+	312	286			492
retention time	3.47	<b>3</b> 0. <b>4</b>	. 14.6	4.95	4.51
Structure,	0	90°			
MOL. ID	470	472	485	487	. 884

[0425]

\*40\*【表195】

	465				466
MS(m/z)(MeH)+	508	416	426		512
retention time	. 62	3.17	69'0	99.8	4.39
Structure					
MOL ID	. 48 <b>4</b>	485	496	487	490

MS(m/z)(M+H)+	479	. 404	476	418	606
reterdon time	ය ↑ee	<b>3.83</b>	8.3	3.00	4.11
Structure					
	697	084	491	482	488

[0426]

\* \*【表196】

	467			<u> </u>	468
+()++()(X/U)(BN)	940	637	450	489	502
retention date	4.38	4.45	3.63	3.01	3.61
Structure					
a) ON	606	508	202	508	809

HHIOTOTHH	528	513		510	482
retartion time	4.78	4.21	3.65	4.59	3.47
Bireten					
NOTED	909	501	205	603	504

[0427]

\* \*【表197】

_	469				470
M 84m/0(N6+H0+	. 986	474	471.	384	
retention time	1.97	4.05	4.14	2.33	0.69
Structure					
d Joh		¥ 55	818		. 02

[0428]

\* \*【表198】

472

MB(m/XXH+H)+	. 424	366	484	451	384
refertion time	4.3	3.11	4.14	4.18	3.29
Structure			of the	do do	
MOL. ID	527	829	629	. 530	28

[0429]

\* \*【表199】

_	473				474
M B(m/d)(Meet)+	382	454	968	484	481
rotention time		4.08	213	3.8	4
Gtractore		2000 1945			4
10 TO 18	9239	6239	540	. 941	842

<b>Мартихичну</b>	673	512	456	- 044	457
retention time	0.79	3.52	17	4.26	3.68
Strentum			200 m		944. D
DEC LOS	2632	9338	5336	538	537

[0430]

\*40\*【表200】

	475				476
MS(m/t)(Ne/H)+	481	406	478		809
refention time	4.57	3.8	. 66	3.62	4.46
Strotura	og Hogy		12 pp		ota, tak
MOL ID	£25	574	575	929	212

MS(m/t)(MeH)+	394	408	536	480	484
retention 13mb	2.77	0.65	4.02	4.84	4.85
Structure	The state of the s		ota, Thay		my hay
EMOL LD	543	544	569	129	24.5

[0431]

\*40\*【表201】

	477				478
MS(m/z)(M+H)+	457	Z9†	ZO+	984	025
retendon time	1.75	4.71	88.e	4.35.	976
Bracturo				000 H	
ano#	583 2	584·	285	286	

П			•		
MS(mb)(MoH)»	909	418	124	374	086
retention time	4.61	3.76	3.24	3.66	4.08
Biructure	Fax max	The tage			
MOL ID		578	680	581	282

[0432]

\*40\*【表202】

,	_		•	٠.
(	2	4	1	1

特開2003-277340

_	479				480
+0++nita/wism	374	380	457	. 794	402
retention time	3.91	4.35	3.28	4.05	4.25
Structure			ada May		the state of
EROL ID	593	594	. 269	909	597

MS(m2)(M+H)+	336	406	80+	348	410
retention tine	4.07	2.65	4.63	. 8 <b>8</b>	4.35
Studens	HO HAVE			HO AN	
MOL. ID	588	589	590	591	285

[0433]

\* \*【表203】

_					
4(H+M)(Zm)8H	464	028	336	403	408
sets not neter	4.61	341	3.84	. 2.1	4.65
Structure.	15 C	**************************************			
MOL JD	986	611	912	613	614

[0434]

\*40\*【表204】

	483				48
H SCHLEDCHA+H)+	492	404	489	40g	<b>286</b>
materition time		2,81	4.15	3.05	12.21
Structure			\$. \$.		
0 07	<u>.</u>	8	8	34	36

П		· · ·			
+(H+H)\$\$/w)\$PI	470	410	472	462	· 405
retention time	<b>6.11</b>	4.4	4.72	150	3.67
Gructure					
E TON	0280	8	229	629	880

[0435]

\*40\*【表205】

	485		,	4.		
MG(mbx)(M+H)+		384	474	988	14	
retention time	4.48	4.03	4.26	3.37	4.29	
emienite					\$ \$0 \$	
CI TON	149	642	. 843	44	945	

[0436]

\*40\*【表206】

MOL_ID	Strecture	retention time	##S(m/z)(##+H)+
646	NH OH	3.47	384

## 【0437】実施例28

CS-1ペプチドと可溶性インテグリンの結合に対する化合 物の阻害効果

報告 (J. Bio. Chem., <u>262</u>, 6886 (1987)) に従って、C S-1配列を含むペプチド (Gys Leu His Gly Pro Glu Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr) とラビットIgG(Sigma) のコンジュゲートを作製した。これをリン酸緩衝液(以 下PBS(-)と略す)で希釈し、96穴イムノプレート (NUN C) に100µ1/ウェルずつ入れ、4℃、16時間静置して固 定化した。

【0438】次に、ウェル内をPBS(-)にて2回洗浄後、8 0℃、10分間加熱処理した1%BSAを含むPBS溶液を300µ1 /ウェルずつ入れ、4℃、3時間静置し、その後ウェル内 の溶液を吸引除去した。

【0439】各化合物と可溶性インテグリンα4β1 (100 µ1) を室温で20分間あらかじめ反応させた後、ウ ェル内でCS-1ペプチドと30℃で3時間反応させた。その 後、非結合可溶性インテグリン α 4 β 1 を吸引除去し、 0.12BSA含有TBS緩衝液 (150mMNaCl、25mM Tris-HCl、1m 30 する新規物質が提供された。本発明のアミノ酸誘導体 M MnC12、pH7.4) で2回洗浄除去した。結合した可溶性 インテグリンα4β1にアビジン標識ワサビペルオキシ ダーゼ (Sigma) 標識抗体を加えて反応させた。基質と \*

\*してオルトフェニレンジアミンを加えて発色させ、490n ■で吸光度を測定した。この吸光度から被検化合物によ る結合阻害活性を求めた。可溶性インテグリンα4β7 についても同様に評価した。表207には、代表的な化 合物の阻害活性を示した。

[0440]

【表207】 表207

化合物番号	阻害活性(IC <sub>so</sub> :nM)
1 2	4 2
1 6	3 1 0
1 8	3 1 0

## [0441]

【発明の効果】本発明により、ある種のアミノ酸誘導体 又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有す る接着分子インテグリンα4阻害剤が提供された。ま た、接着分子インテグリンα4を介する細胞接着を阻害 は、接着分子インテグリンα4を介する細胞接着を阻害 する効果に優れているので、各種炎症性疾患の予防及び 治療に有用である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl . <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	4C069
31/4025	;	31/4025	4C086
31/4035	;	31/4035	4C204
31/4045	<b>;</b>	31/4045	4C206
31/4439	)	31/4439	4H006
31/445		31/445	
31/4453	<b>3</b>	31/4453	
31/45		31/45	
31/451		31/451	
31/4525	5	31/4525	
31/454		31/454	
31/472		31/472	

	31/4725	•	31/472	5
	31/495		31/495	
A61P	1/04		A61P 1/04	
	11/02		11/02	
	11/06		11/06	
	13/12		13/12	
	19/02		19/02	
	25/28		25/28	
	29/00		29/00	
	37/06		37/06	
	37/08		37/08	
	43/00 1 1 1 1		43/00	111
C07C	275/18		CO7C 275/18	
	275/2A		275/24	
	275/26		275/26	
	275/42		275/42	
C07D	207/06		C O 7 D 207/06	
	209/16		209/16	
	209/44		209/44	
	211/16		211/16	
	211/22		211/22	
	211/32		211/32	
	211/46	•	211/46	
	211/58		211/58	
	211/60		211/60	
	211/64		211/64	
	211/70		211/70	
	211/72		211/72	
	211/74		211/74	
	217/06		217/06	
	295/20		295/20	A
				Z
	307/00		307/00	
	307/52		307/52	
	401/04		401/04	
	405/12		405/12	4 0 0 11
	471/04 1 0 3		471/04	103H
(72)発明者	伊藤 崇由			
	神奈川県鎌倉市手広1111番地	東レ株式会		
	社基礎研究所医薬研究所内			
(72)発明者				
	加杏川風鎌倉市毛広1111米州	由い株式会		

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会

社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 戒能 美枝

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会

社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 目黒 裕之

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会

社基礎研究所医薬研究所内

## Fターム(参考) 4C034 AC01

4C037 AA01 HA27

4C054 AA02 AA05 CC09 DD01 EE01

FF04 FF05 FF08 FF13 FF24

FF28 FF31 FF32

4C063 AA01 BB02 BB09 CC26 CC73

DD10 DD15 EE01

4C065 AA05 AA18 BB04 CC01 DD02

EE02 HH01 HH09 JJ01 KK01

LL01 PP01

4C069 AA02 BA01 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC16

BC17 BC21 BC28 BC30 BC39

BC50 CB05 GA02 GA07 GA12

MAO1 MAO4 MA10 NA14 ZA15

ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96

ZB08 ZB11 ZB13 ZC42

4C2O4 BB01 CB03 CB04 DB01 DB13

DB14 EB01 EB02 FB01 FB26

**GB01** 

4C206 AA01 AA02 AA03 GA08 GA26

KA01 MA01 MA04 NA14 ZA15

ZA34 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96

ZB08 ZB11 ZB13 ZC42

4H006 AA01 AA03 AB22 BJ20 BJ50

BM10 BM30 BM71 BM72 BR80

BS10 BU34 BV72